ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ЭФФЕКТА

ЛЕНИНГРАД
1970

Редактор — *И. П. Лапин*

Министерство здравоохранения РСФСР
Ленинградский научно-исследовательский
психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ЭФФЕКТА

(Материалы к симпозиуму,
10—12 июня 1970 года)

ЛЕНИНГРАД
1970

Editor — *I. P. Lapin*

Ministry of Health of the RSFSR
Leningrad Bekhterev Psychoneurological Research Institute

PHARMACOLOGICAL BACKGROUNDS OF ANTIDEPRESSANT EFFECT

(Materials for the symposium, June 10—12, 1970)

Leningrad
1970

СОДЕРЖАНИЕ

Предсказание антидепрессивной активности препаратов в опытах на животных

Биохимическая фармакология антидепрессантов

Возможное участие мозговых структур в антидепрессивном эффекте

Клиническая фармакология антидепрессантов

CONTENTS

Prediction of antidepressant activity of drugs in experiments on animals

Biochemical pharmacology of antidepressants

Possible role of brain structures in antidepressant effect

Clinical pharmacology of antidepressants

ПРЕДСКАЗАНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ В ОПЫТАХ НА ЖИВОТНЫХ

ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ КАК ОБЪЕКТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

И. П. Лапин

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева (лаборатория психофармакологии)

Чтобы сформулировать требования, которые следует предъявлять к фармакологической активности антидепрессантов, необходимо оценить с позиций фармаколога депрессивные состояния, то есть следовать той же тактике, какую применяют при изыскании других классов лекарств.

Ясно, что основной в настоящее время критерий в изыскании антидепрессантов — сходство с существующими антидепрессантами по химическому строению и по фармакологической активности на животных — уже почти исчерпал себя. Он малоперспективен, так как, во-первых, ограничивает арсенал будущих антидепрессантов препаратами, подобными их эталону имипрамину, и, во-вторых, не определяет качеств, необходимых для того, чтобы препараты превзошли существующие в желаемых направлениях.

Особая сложность депрессивных состояний (как и любой другой патологии психики) заключается для фармаколога в том, что пока основная информация о них — психопатологическая, описывающая психические симптомы и процессы, которая не может быть непосредственной «мишенью» для химического воздействия. Тем не менее знание даже общей психопатологической характеристики депрессивных состояний помогает в поисках новых антидепрессантов.

Как показывает анализ литературы, одним из наиболее распространенных дефектов фармакологических исследований антидепрессантов остается недостаточное знакомство фармакологов с общей психиатрической ха-

рактеристикой депрессивных состояний, а потому неправильное отождествление психической депрессии с общей заторможенностью в физиологическом понимании термина. Такое упрощение имеет в фармакологических работах три особенно частых следствия: 1) не принимают во внимание симптомы повышенной функциональной активности при депрессиях (напряжение, тревогу, страх, ажитацию, бессонницу и т. п.); 2) признают транквилизирующие эффекты антидепрессантов лишними и даже вредными «рудиментами» фармакологической активности, «унаследованными» от трициклических нейролептиков; 3) оценивают новые препараты главным образом по силе их антагонизма с резерпином или с его производными. Такой подход объясняет, почему ошибочно предсказывают перспективность в качестве антидепрессантов препаратам, относящимся в действительности к фенаминоподобным стимуляторам, и почему препараты со слабыми транквилизирующими эффектами или без них ошибочно считают приближающимися к «идеальным» антидепрессантам. В клинике препараты обоих типов оказываются неэффективными в лечении депрессий, они не повышают настроения, но активируют моторику, иногда усиливают тревогу и напряжение, вследствие чего повышается опасность суицидных попыток.

Важность транквилизирующего эффекта для терапевтической активности антидепрессантов многократно отмечалась в литературе (И. П. Лапин, 1964, 1966; Ю. Л. Нуллер, 1966; Ф. Б. Березин, 1968; Kielholz et al., 1964, 1967; Stille, 1965, 1968). С усилением транквилизирующего действия антидепрессантов нарастает их эффективность в лечении депрессивных синдромов в направлении от астено-депрессивного к тревожно-депрессивному. Это положение отражают практически все известные схемы соотношения фармакологической и терапевтической активности антидепрессантов.

Из соматических и вегетативных нарушений, представляющих для фармаколога, разумеется, наибольший интерес, при маниакально-депрессивном психозе изучены полнее других изменения в обмене моноаминов норадреналина (см. обзоры Schildkraut et al., 1967; Bunney, 1968) и серотонина (см. обзоры Coppen et al., 1967; Mangoni, 1968; Lapin, Oxenkrug, 1969; Praag, 1969; Curzon, 1969), а также в обмене кортикостероидов (см. обзоры Fawcett, Bunney, 1967; Sachar, 1967). Несмотря

на неполноту знаний по этой проблеме, они могут служить основанием для следующей схемы основных биохимических нарушений у больных с депрессивными состояниями.

1. Снижено содержание серотонина и норадреналина в мозгу (Shaw et al., 1967; Birkmayer et al., 1969).

2. Снижено содержание аминокислот триптофана и тирозина — предшественников серотонина и норадреналина в крови (Birkmayer et al., 1968, 1969).

3. Снижено содержание метаболитов серотонина и норадреналина — 5-оксииндолилуксусной кислоты и ванилилминдальной кислоты в ликворе (Birkmayer et. al., 1969).

Названные выше факты свидетельствуют о каком-то обходном пути обмена этих аминокислот, о «биохимическом шунте» (Birkmayer, 1969). Наиболее вероятной причиной «утечки» триптофана может быть шунтирование на кинурениновый путь за счет активации триптофанпирролазы печени (И. П. Лапин, Г. Ф. Оксенкруг, 1969; Lapin, Oxenkrug, 1969; Curzon, 1969). Снижение содержания тирозина может быть следствием активации тирозингидроксилазы при маниакально-депрессивном психозе (Takahashi et. al., 1968).

4. Повышено выделение с мочой кинуренина (Curzon, 1969), что, как известно, отражает повышение активности триптофанпирролазы печени.

5. Повышено содержание кортикостероидов в крови и в моче. Это повышение коррелирует с интенсивностью напряжения и тревоги. Оно является проявлением стресса при депрессии.

6. Вероятно повышение активности миндалевидного комплекса (Rubin, 1968) и снижение активности гипоталамуса (Perez-Reyes, 1969) при эндогенной депрессии. Стимуляция миндалевидного комплекса у человека (Rubin et al., 1966) приводит к симптомам тревоги и повышению уровня кортикостероидов. Эти факты согласуются с многочисленными данными по фармакологии антидепрессантов и локализации их действия (см. доклад Л. Х. Алликметса).

Все перечисленные факторы, по-видимому, взаимосвязаны и составляют основу патогенеза эндогенной депрессии (Lapin, Oxenkrug, 1969). Снижение интенсивности центральных серотонин- и адренергических процессов при депрессиях имеет неодинаковое значение.

Торможение серотонинергических процессов определяет, вероятно, снижение настроения и за счет активации миндалевидного комплекса — симптомы тревоги и напряжения. Слабость адренергических процессов может лежать в основе двигательной заторможенности и снижения психического и общего тонуса. Известно, что одного лишь центрального адренопозитивного действия недостаточно для тимолептического эффекта (И. П. Лапин, 1964).

Если следовать приведенной выше схеме, то можно предположить, что тимолептический эффект может быть достигнут усилением центральных серотонинергических процессов препаратами с различным действием: серотониносенсибилизаторами, препаратами, повышающими содержание серотонина в мозгу (ингибиторами триптофанпирролазы, уменьшающими «утечку» триптофана на кинурениновый путь, ингибиторами моноаминоксидазы), серотониномиметиками. Избирательное антиманиакальное воздействие, которое, вероятно, связано с торможением центральных серотонинергических процессов, могут оказывать центральные антагонисты серотонина, ингибиторы его синтеза и активаторы его распада.

Факты и соображения об участии серотонина в патогенезе маниакально-депрессивного психоза и в действии антидепрессантов и антиманиакальных препаратов требуют дополнить существующие методики отбора и оценки этих препаратов тестами для выявления их влияния на центральные серотонинергические процессы. Это тем более необходимо, что почти все применяемые сейчас методики характеризуют лишь одну сторону активности антидепрессантов — их адренопозитивность. Обязателен ли адренопозитивный эффект для тимолептического действия антидепрессантов? Тот факт, что все применяемые в настоящее время тимолептики обладают этим эффектом, еще не позволяет ответить на вопрос положительно. Окончательный ответ может быть получен при клиническом испытании препаратов, не оказывающих в эксперименте адренопозитивного действия, но обладающих другими эффектами антидепрессантов (серотонинопозитивным и т. д.).

Представление об участии в происхождении депрессий активации миндалевидного комплекса и торможения гипоталамуса (И. П. Лапин, Л. Х. Алликметс, 1967) указывает на возможную перспективность применения

в клинике комбинаций антидепрессантов со слабым транквилизирующим действием (деметилимипрамина, имипрамина, новерила и др.) или препаратов психоэнергизирующего действия с транквилизаторами, влияющими преимущественно на миндалевидный комплекс (хлордиазепоксид и его производные).

Неясна роль кинуренина и его метаболитов в патогезе маниакально-депрессивного психоза. Какое значение имеет подъем их уровня в организме вследствие активирования триптофанпирролазы кортикостероидами? О биологической (и, в частности, о нейротропной) активности кинуренина почти ничего не известно. Хотя нейротропная активность кинуренина в целом довольно низкая, он уменьшает центральные возбуждающие эффекты триптофана и периферические эффекты серотонина (И. П. Лапин, 1969). Поэтому допустимо, что увеличение его содержания в организме может участвовать в ослаблении серотонинергических процессов и тем самым в патогенезе депрессий. Кинурениновая проблема заслуживает большого внимания в исследовании патогенеза маниакально-депрессивного психоза и биохимической фармакологии антидепрессантов.

КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ФЕНАМИНА И БАРБИТУРАТОВ, АНТАГОНИЗМА С СИНТЕТИЧЕСКИМИ АНАЛОГАМИ РЕЗЕРПИНА И САМОСТИМУЛЯЦИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕЙСТВИЯ ТИМОАНАЛЕПТИКОВ ТРИЦИКЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Ю. И. Вихляев, В. М. Авакумов, Г. Н. Лакоза

Институт фармакологии АМН СССР
(лаборатория психофармакологии), Москва

Проблема экспериментального выявления и оценки антидепрессантов трициклической структуры среди других групп психотропных веществ представляет наибольшую сложность. Это связано, во-первых, с отсутствием прямых экспериментальных тестов, коррелирующих с антидепрессивной активностью веществ в клинике, и, во-вторых, с широким клиническим спектром активности

антидепрессантов, состоящим из непосредственного влияния веществ на угнетенное настроение, побуждения, а также их способности устранять страх и тревогу, нередко сопровождающие депрессию.

Для оценки антидепрессантов в эксперименте наибольшее распространение и признание получили тесты потенцирования эффектов фенамина и наркотических веществ и антагонизма с резерпином и его синтетическими аналогами. Известно, что механизм потенцирования может быть обусловлен как физиологическими, так и биохимическими факторами. Последние включают возможность ингибирования процессов метаболизма основного соединения потенцирующим агентом. Таким образом, характер потенцирующего действия может быть истинным, ложным или смешанным, включающим одновременно оба вида действия.

При изучении потенцирования эффектов гексенала имипрамином, амитриптилином, хлорацизином и фторацизином в сравнении с аминазином (Ю. И. Вихляев, В. М. Авакумов, 1966, 1967) установлено, что все эти вещества увеличивают продолжительность снотворного действия гексенала. Продолжительность снотворного действия мединала под влиянием хлорацизина и имипрамина изменяется незначительно, в то время как аминазин, амитриптилин и фторацизин(последние в меньшей степени) оказывают потенцирующее действие. Фторацизин и хлорацизин вызывают увеличение концентрации гексенала в крови животных, ингибируя процессы метаболизма этого барбитурата. При этом наблюдается пропорциональное увеличение содержания гексенала в крови, тканях печени и головного мозга, что позволяет считать, что фторацизин и хлорацизин не влияют на проницаемость гемато-энцефалического барьера для гексенала. Изучаемые препараты не увеличивают содержание мединала в крови крыс.

Таким образом, механизм потенцирования хлорацизином снотворного эффекта гексенала обусловлен преимущественным ингибирующим влиянием этого препарата на процесс инактивации гексенала, в то время как у фторацизина наряду с этим видом действия имеет место прямой потенцирующий эффект. Потенцирование снотворного эффекта мединала, выделяющегося из организма преимущественно в неизмененном виде (Dorfman, Goldbaum и др.), может служить указанием на наличие

у веществ седативного действия. Использование теста потенцирования гексеналового сна требует дополнительных контрольных исследований для дифференцировки истинного, ложного или смешанного типов действия.

Способность антидепрессантов потенцировать эффект фенамина в малых дозах (0,5 *мг/кг*) определялась методом самораздражения мозга крыс при вживлении электродов в латеральные отделы гипоталамуса; потенцирующий эффект больших доз фенамина (10 *мг/кг*) антидепрессантами устанавливался по тесту продолжительности «фенаминовой» стереотипии (Е. Л. Щелкунов) с параллельным определением содержания фенамина в крови и головном мозгу у крыс. При этом фторацизин проявляет наибольшую активность, амитриптилин наименьшую, а хлорацизин и имипрамин занимают промежуточное положение. Изучение механизмов потенцирования имипрамином и хлорацизином действия фенамина по тесту потенцирования стереотипии с определением концентраций последнего в тканях головного мозга и крови животных (В. М. Авакумов, Ю. М. Батулин) позволило установить наличие для вышеназванных веществ смешанного типа действия, связанного как с влиянием на процессы инактивации фенамина, так и с синергизмом в воздействии на центральные адренореактивные системы. Однако у имипрамина и фторацизина в большей степени преобладает истинный, или прямой, тип потенцирования, а для хлорацизина более характерным является «ложное» потенцирование или пролонгирующее действие. Таким образом, только сочетание метода «фенаминовой» стереотипии с параллельным изучением влияния обследуемых веществ на процессы биотрансформации фенамина может служить прогностическим показателем для суждения о возможном характере антидепрессивного действия веществ в лечебной практике.

При изучении антагонизма трициклических антидепрессантов с синтетическими аналогами резерпина установлено, что предварительное введение имипрамина, деметилимипрамина, нортриптилина и монометильного аналога фторацизина не только устраняет двигательную депрессию, вызванную бензхинамидом и тетрабеназином, но и приводит к развитию характерного синдрома моторной гиперактивности (Ю. И. Вихляев, Г. Н. Лакоза). В противоположность этому амитриптилин, фторацизин и хлорацизин не изменяли двигатель-

ную активность крыс, угнетенную бензхинамидом или тетрабеназином. Способность деметилимипрамина, имипрамина и нортриптилина извращать эффекты бензхинамида и тетрабеназина совпадает с выраженными «стимулирующими» свойствами этих тимоаналептиков в клинике, а также их способностью усиливать маниакальную фазу МДП и продуктивную симптоматику. Отсутствие этого эффекта у амитриптилина и фторацизина коррелирует с их седативным действием.

Синдром моторной гиперактивности, наблюдаемый после введения некоторых трициклических антидепрессантов и тетрабеназина, большинство исследователей связывает с адренергическими механизмами. Фармакологический анализ возникновения и развития этого синдрома с использованием предшественников и антагонистов норадреналина и серотонина, а также ряда веществ, вызывающих изменения в биосинтезе и превращении моноаминов на различных уровнях их метаболизма, позволил заключить, что моторная гиперактивность связана с преимущественным влиянием деметилимипрамина и тетрабеназина на обмен норадреналина (Г. Н. Лакоза). В пользу этого предположения свидетельствуют данные о значительном усилении синдрома в условиях повышения содержания норадреналина (опыты с ДОФА, нуредалом и ДОФА, апоморфином и пирогаллолом) и о подавлении синдрома моторной гиперактивности при преимущественном снижении уровня норадреналина и уже восстановленном уровне серотонина (опыты с введением α-метил ДОФА за 24 часа) или при повышении содержания серотонина (опыты с 5-окситриптофаном).

Таким образом, экспериментальный тест извращения антидепрессантами двигательной депрессии, вызванной бензхинамидом или тетрабеназином, имеющий адренергическую природу, коррелирует со стимулирующими или психоэнергизирующими свойствами тимоаналептиков, а способность антидепрессантов потенцировать действие мединала совпадает с их седативным действием в клинике.



ПРЕДСКАЗАНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. Л. Щелкунов

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева (лаборатория психофармакологии)

В психофармакологии несравненно ярче, чем в каком-либо другом разделе фармакологии, проявляется определенная внутренняя противоречивость, свойственная этой науке. С одной стороны, будучи наукой о регулировании нарушенных физиологических функций, она должна опираться на определенный теоретический базис, каковым для фармакологии является физиология. С другой стороны, будучи одной из самых «животрепещущих» сторон человеческой практики, являясь основой лекарственной терапии, фармакология вынуждена в каждый данный исторический момент — часто *несмотря на недостаточность* физиологических знаний о регулируемых процессах — давать какие-то лекарства, уже в данный момент в какой-то степени эффективные.

Теоретической основой для психофармакологии должны быть физиологическая психология и физиологическая психиатрия. Однако, учитывая колоссальную сложность строения и функционирования человеческого мозга, приходится констатировать, что эти науки находятся сейчас лишь в зародышевом состоянии. Это ясно хотя бы из того, что пока совершенно неизвестны интимные механизмы психических заболеваний и невозможно предсказать чисто теоретически, какого типа соединения должны оказывать нормализующее действие при различных психозах.

Закономерно поэтому, что психофармакология зародилась и возникла чисто эмпирически, независимо от имевшихся теоретических представлений о работе мозга. Основные, «родоначальные» психотропные лекарства (аминазин, ипрониазид, имипрамин) были введены в психиатрическую практику чисто случайно. Лишь впоследствии, сопоставляя данные фармакологического и нейрофизиологического исследования этих лекарств с известными данными о строении и функционировании периферической и центральной нервной системы, фармако-

логи, психиатры и физиологи, работающие в этой смежной области, стали строить гипотезы о механизме их терапевтической эффективности. Совокупность этих гипотез составляет в настоящее время «зародыш» *теоретической психофармакологии,* возможно, в определенной степени предвосхищающей грядущие успехи физиологического изучения психозов.

Рассматривая все имеющиеся в этой области представления, с уверенностью можно сделать, пожалуй, лишь наиболее широкое и, в то же время, весьма важное обобщение. Наиболее компетентные исследователи в области психофармакологии при всем многообразии своих взглядов и гипотез сходятся, пожалуй, в одном — в представлении о ведущей роли нарушений нейромедиаторных механизмов при психозах и в направленности действия существующих психотропных лекарств на эти нарушения.

Основной и наиболее важной задачей психофармакологии является изыскание новых эффективных психотропных лекарств. Эта задача может осуществляться двумя различными путями. Во-первых, исходя из определенных теоретических представлений об этиологии или патогенезе психического расстройства, может быть выдвинуто предложение или предположение о принципиально новом лекарстве для лечения данного заболевания. Такой «теоретический» путь практически пока еще не дал ни одного нового лекарства, что, несомненно, свидетельствует о недостаточной зрелости теоретической психофармакологии.

Второй путь, практически используемый сейчас во всем мире, — предсказание клинической эффективности при массовом обследовании в широком, зачастую промышленном, масштабе соединений, в принципе не отличающихся от уже известных эталонных препаратов. Это направление можно обозначить как прикладную, или промышленную психофармакологию. Хотя при этом поиск ведется среди химических соединений, в ряде отношений очень близких к уже известным препаратам, возникает необходимость выделить для клинического испытания наиболее перспективные из десятков и сотен имеющихся препаратов. С этой целью в дополнение к химическому сходству с «прототипом» практически используется принцип «подобия эффектов» в эксперименте на животных. В этом заключается принцип «двой-

ного подобия», широко используемый прикладной психофармакологией.

Для эффективного осуществления такого «просеивания» необходимо иметь, помимо новых соединений, достаточно репрезентативный набор эталонных лекарств данного типа (например, антидепрессантов) и достаточный набор «информативных» тестов (Е. Л. Щелкунов, 1968, 1969), в которых новые соединения сравниваются с эталонными лекарствами. Методические вопросы «просеивания», в частности понятие «информативности» теста и оптимальная степень «сходства» новых соединений с эталонными, были предметом подробного обсуждения в других работах (Е. Л. Щелкунов, 1968, 1968, 1969; Е. Л. Щелкунов и И. М. Лернер, 1968; И. П. Лапин и Е. Л. Щелкунов, 1968).

При «высеивании» новых имипраминоподобных (трициклических) антидепрессантов совокупность информативных тестов должна очень четко выделить *как группу все известные* (или, по крайней мере, все исследованные) *эффективные антидепрессанты*. Это значит, в частности, что если в исследование попадает уже известный антидепрессант под шифром «*X*», то используемые тесты должны с полной уверенностью отнести его именно к антидепрессантам. С другой стороны, применяемый набор должен четко выделять *только* антидепрессанты, отграничивая их от фармакологически часто очень близких к ним, но не обладающих антидепрессивной активностью в клинике других, уже известных соединений.

В настоящее время достаточно информативный набор тестов практически должен надежно отграничивать группу антидепрессантов от весьма близких к ним классов холинолитиков и нейролептиков, которые, по совокупности своих свойств, расположены «по обе стороны» от группы антидепрессантов (Schelkunov, 1967; Щелкунов, 1968, 1969) и имеют с ними много общего.

Так, например, *все известные антидепрессанты* уже в малых дозах противодействуют гипотермии, вызываемой апоморфином у мышей (Е. Л. Щелкунов, 1968), холинолитики же неэффективны в этом отношении. Однако данный тест не отграничивает антидепрессанты от нейролептиков, некоторые из которых также эффективны в этом тесте. С другой стороны, *все антидепрессанты*

значительно увеличивают продолжительность фенаминовой стереотипии во всем диапазоне доз вплоть до летальных, нейролептики же блокируют фенаминовую стереотипию (Щелкунов, 1964, 1966, 1968; Е. Л. Щелкунов и И. М. Лернер, 1968). Лишь некоторые нейролептики в малых дозах обладают преходящим эффектом пролонгирования стереотипии (И. Ф. Полякова, Е. Л. Щелкунов, 1966). Однако тест фенаминовой стереотипии не отграничивает антидепрессанты от холинолитиков, которые также пролонгируют стереотипию (Е. Л. Щелкунов, 1964—1968; Randrup, 1969).

Таким образом, использование обоих упомянутых тестов позволяет качественно (альтернативно) отграничить антидепрессанты как от холинолитиков, так и от нейролептиков. Еще более информативными являются тесты гипотермии, вызываемой быстродействующими резерпиноподобными препаратами — бензхинамидом, тетрабеназином и Ро 4-1284 (Е. Л. Щелкунов и И. П. Лапин). Они позволяют отграничить антидепрессанты одновременно и от холинолитиков, и от нейролептиков, так как *все антидепрессанты* и в то же время *только они* предупреждают в определенном диапазоне доз гипотермию, вызываемую этими препаратами.

В последнее время в нашей лаборатории был разработан целый ряд таких информативных тестов, позволяющих в совокупности отграничить антидепрессанты как от нейролептиков, так и от холинолитиков (сводку см. И. П. Лапин и Е. Л. Щелкунов, 1968). Особенно следует отметить простые, производительные и экономичные «температурные» тесты на мышах.

Исходя из всей совокупности современных психофармакологических и фармакопсихиатрических данных о значении нейромедиаторных систем в нормальном и патологическом функционировании мозга, нами было развито представление о «биологическом интегрировании». Согласно этому представлению, терапевтический эффект современных психотропных лекарств, нейролептиков и антидепрессантов определяется «интегральной равнодействующей» их влияния на различные нейромедиаторные системы мозга, находящиеся в состоянии патологического отклонения от нормы. С другой стороны, самые информативные поведенческие и нейровегетативные тесты (апоморфиновый синдром, фенаминовый синдром, резерпиновый синдром) также характеризуются глубоким и

динамичным нарушением нейромедиаторных процессов. Показания информативных тестов так однозначно соответствуют эффекту лекарств в клинике именно потому, что эти тесты, выявляя интегральную равнодействующую влияния лекарств на нейромедиаторные процессы (особенно — на фоне обратимого нарушения баланса этих процессов), являются такими же «биологическими интеграторами» разнообразных нейромедиаторных эффектов психотропного лекарства, каким является и организм психически больного человека. Речь идет, таким образом, об однозначном *соответствии* показаний двух сложных интегрирующих систем, причем внешнее *сходство* эффектов лекарства является при этом необязательным и второстепенным.

Если эти представления верны и терапевтический эффект психотропных лекарств определяется их влиянием на нейромедиаторные процессы, то открыт и другой — аналитический — путь исследования новых соединений и предсказания типа их психотропной активности. Колоссальная сложность строения и нейромедиаторного «обеспечения» различных структур мозга, делающая детальное понимание его функционирования достижимым лишь в весьма отдаленном будущем, в сочетании с исключительной важностью эффективного поиска психотропных лекарств уже в настоящее время, оправдывает в данном случае подход к мозгу, как к «черному ящику». В качестве существенных параметров лекарств, учитываемых на входе этой системы, берется их «нейромедиаторный профиль», их влияние на эффекты различных нейромедиаторов. Эти данные на входе непосредственно коррелируются с данными на выходе — с данными о характере изменения функционирования больного и здорового мозга под влиянием лекарств. Как доступное приближение к оценке «нейромедиаторного профиля» лекарств уже в настоящее время может быть использовано, с некоторыми оговорками, влияние лекарств на эффекты доказанных или предполагаемых нейромедиаторов в опытах in vitro на изолированных гладкомышечных органах животных. При этом должно учитываться как тормозящее, так и облегчающее влияние исследуемых лекарств на эффекты медиаторов, и эти данные, характеризующие «медиаторный профиль» лекарства, должны быть подвергнуты определенной математической обработке, чтобы в обобщенном виде представить свой-

ства данного лекарства, или его «входную характеристику». Априорно успешность такого подхода определяется в первую очередь полнотой исследуемого набора медиаторов и полнотой проведенного исследования влияния лекарств на их эффекты.

Нами был подвергнут такому исследованию «медиаторного профиля» репрезентативный ряд трициклических антидепрессантов и нейролептиков, а также некоторые холинолитики, антигистаминные препараты и некоторые новые соединения с предположительно антидепрессивным типом действия. Было изучено адренолитическое, холинолитическое и антисеротониновое действие препаратов. Исходя из фундаментальной биологической концепции о взаимном уравновешивании эрготропной и трофотропной систем организма (Hess, 1954) и из анализа литературных данных, позволяющего приближенно судить о «нейромедиаторном обеспечении» этих систем (Schelkunov, 1967), полученные данные были подвергнуты элементарной обработке в виде вычисления «трофотропных индексов» двух типов (коэффициенты I и II), причем первый из них учитывает только адренолитическое и холинолитическое действие препаратов. Часть полученных нами данных представлена в таблице.

Несмотря на отчетливо сознаваемую ограниченность использованной информации на «входе» (отсутствие данных об адреносенсибилизирующем действии препаратов, об их влиянии на эффекты дофамина), величина «трофотропных коэффициентов» уже в настоящем виде дает возможность четко разграничить группы трициклических антидепрессантов и нейролептиков (а также и холинолитиков), что было невозможно сделать, исходя из какого-то одного (например, адренолитического или холинолитического) действия. Различие между антидепрессантами и нейролептиками по величине их «трофотропных коэффициентов» соответствует теоретически ожидаемому (Schelkunov, 1967). Таким образом, обнаружилась очень четкая корреляция между использованными данными на «входе» и результирующим эффектом на «выходе» мозга, что говорит об информативности использованных показателей и тем самым подтверждает перспективность данного подхода и лежащих в его основе теоретических представлений.

Хотя вследствие ограниченности использованной информации на «входе» расположение препаратов по вели-

Таблица

Антиадренергическое, антихолинергическое и антисеротониновое действие психотропных препаратов и соотношение этих эффектов

Препараты		$\frac{1}{\text{Анти-}A}$ (Т-50*)	$\frac{1}{\text{Анти-}X}$ (Т-50*)	$\frac{1}{\text{Анти-}C}$ (Т-50*)	Коэфф. I $\frac{\text{анти-}A}{\text{анти-}X}$	Коэфф. II $\frac{\text{анти-}A}{\text{анти-}X \times \text{анти-}C}$
Холинолитики	Атропин	7050 (12)	1,0 (18)	0,47 (9)	$6{,}58 \times 10^{-5}$	$6{,}67 \times 10^{-5}$
	Амизил	5900 (6)	1,38 (18)	1,16 (9)	$2{,}72 \times 10^{-4}$	$1{,}97 \times 10^{-4}$
Антидепрессанты	Имипрамин	21,7 (17)	1 035 (32)	12,1 (31)	47,7	663
	ДМИ	174 (10)	2 670 (18)	59,5 (10)	15,3	912
	Амитриптилин	8,8 (12)	252 (24)	17,4 (15)	28,7	499
	Траусабун	73,6 (12)	498 (12)	8,1 (12)	6.8	54,8
	Новерил	994 (10)	5 150 (18)	92,3 (12)	5,2	480
	Хлорацизин	30,8 (28)	57 (24)	2,9 (18)	1,85	5,5
	Тримепримин (сюрмонтил)	18,7 (13)	621 (18)	6.85 (12)	33,2	228
	Терален	10,5 (11)	1 790 (18)	7,94 (12)	170	1 350
Нейролептики	Аминазин	2,05 (24)	405 (12)	23,3 (15)	198	4 620
	Промазин	4,49 (12)	1 175 (12)	25,5 (10)	262	6 680
	Нозинан	2,49 (18)	1 180 (12)	31,4 (10)	474	14 850
	Труксал	0,45 (9)	524 (18)	9,35 (15)	1 178	11 000
	Трилафон	9,25 (15)	10 050 (12)	33,6 (15)	11 150	366 000
	Стелазин	18,2 (12)	8 810 (12)	60,3 (10)	484	29 000
	Тиоперазин	7,5 (18)	5 950 (18)	51,8 (12)	794	41 000
	Галоперидол	24,4 (10)	21 100 (12)	81,8 (10)	865	70 800
	Галоанизон	0,2 (12)	44 700 (12)	73,6 (18)	223 000	16 250 000
	Триседил	3,12 (12)	15 350 (18)	31,1 (12)	4 920	152 000
Антигистамины	Прометазин	44,5 (10)	44,5 (10)	4,13 (12)	1,69	7,0
	Димедрол	1710 (12)	1 710 (12)	103,5 (12)	103,5	3,21
Потенциальные антидепрессанты	III	175 (24)	2 430 (12)	41,2 (10)	13,9	573
	VII	160 (8)	78[illegible] (12)	14,5 (10)	4,9	71,2
	1В-503	3,85 (10)	420 (12)	2,93 (12)	109	320
	AW-15 1129	527 (18)	24 200 (12)	139 (18)	46	6 400
	Дигидроэрготамин	1,0 (12)	—	—	—	—
	Дезерил	—	—	1,0 (12)	—	—

* Т-50 — равноэффективные молярные концентрации препаратов, тормозящие на 50% максимальные сокращения изолированных семенных канатиков морской свинки на адреналин (анти-*A*), изолированных отрезков подвздошной кишки на метилфурметид (анти-*X*) и серотонин (анти-*C*). В скобках — количество определений.

Т-50 является обратной величиной соответствующих активностей.

чине их коэффициентов I и II в пределах групп антидепрессантов и нейролептиков недостаточно точно отражает действительное соотношение их эффектов в клинике, уже качественное рассмотрение показывает, что учет адренопозитивного действия препаратов не только сделал бы гораздо более демонстративным разграничение антидепрессантов и нейролептиков, но и привел бы к значительному «упорядочению» расположения препаратов внутри каждой группы в соответствии с действительными особенностями их клинической эффективности. Очень важным представляется в этом плане и учет влияния препаратов на эффекты дофамина, особенно для нейролептиков.

Дальнейшая разработка и применение описанного аналитического подхода связаны с преодолением трудностей оценки сенсибилизирующего влияния препаратов на эффекты медиаторов и объединения его в одной формуле с показателями блокирующего влияния. Целесообразно, вероятно, и использование различных формул для коррелирования с различными сторонами клинической эффективности антидепрессантов.

С другой стороны, при развернутом применении данного метода показатели на «выходе», характеризующие терапевтическую эффективность лекарств и подлежащие сопоставлению (коррелированию) с нейромедиаторным профилем лекарств, должны будут подвергнуться дифференцированию по важнейшим синдромам и симптомам. Именно такое детальное сопоставление откроет путь к более глубокому пониманию «нейромедиаторной природы» различных сторон психических нарушений и, тем самым, новые, более рациональные пути их избирательной фармакотерапии.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ

И. В. Маркова, С. В. Осипова, Н. В. Ускова

Ленинградский педиатрический медицинский институт
(кафедра фармакологии)

Развивающийся организм привлекает внимание исследователей рядом особенностей (бóльшая проницаемость гемато-энцефалического барьера, недостаточная

обезвреживающая функция печени, а также недостаточная фильтрационная и секреторная функция почек и др.), которые позволяют без усложнения условий эксперимента анализировать эффекты фармакологических агентов.

В экспериментальных работах последних лет (И. П. Лапин и др., 1967; Lapin et al., 1969 и др.) установлена меньшая устойчивость к имипрамину крысят младших возрастных групп, особенно 2-недельных. Однако этот возраст оказывается малоустойчивым и ко многим другим ядам. Изучение эффектов имипрамина и деметилимипрамина (ДМИ) по ряду характерных тестов не выявило каких-либо возрастных различий: противорезерпиновое действие — предупреждение гипотермии и птоза обнаружено как у взрослых, так и у 2-, 4- и 6-недельных крысят; извращение седативного действия быстродействующего резерпиноподобного препарата Ro 4-1284 получено и у 2-недельных крысят (в отличие от данных Sulser et al., 1964; Brodie, 1965); так же как и у взрослых, имипрамин снижает содержание норадреналина в мозгу крысят младших возрастов (хотя степень снижения различна), а также предупреждает истощающее норадреналин действие резерпина в мозгу 2-недельных крысят. У 2-недельных крысят холинолитическое действие имипрамина — предупреждение ареколинового тремора — сильнее, чем у взрослых. Адрено (дофамино)-сенсибилизирующее действие, свойственное имипрамину в опытах на взрослых крысах, которое определялось на моделях усиления фенаминовой стереотипии и локомоции, в младших возрастах выявить не удалось.

Таким образом, несмотря на обнаруженные многими исследователями существенные возрастные различия в содержании норадреналина и других аминов, возрастные различия в активности ряда ферментных систем головного мозга, не удалось выявить каких-либо принципиальных особенностей в эффектах антидепрессантов у животных ранних периодов постнатального развития.

Значение ранее установленного рядом авторов серотониносенсибилизирующего эффекта в действии антидепрессантов группы имипрамина на животных различных возрастов не изучалось. Между тем это представляется особенно интересным в свете гипотезы (Lapin, Oxenkrug, 1969) о связи депрессивных состояний с нарушением обмена триптофана — ускоренным превращением его в

кинуренин и уменьшением при этом образования серотонина, что может быть обусловлено усилением образования кортикостероидов. Это следует сопоставить с тем фактом, что у детей созревание гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы заканчивается в период, предшествующий половому созреванию (Коврижко, 1961; Лебедев и др., 1967), то есть в период, когда у детей начинают диагностироваться депрессии, которые с успехом лечатся антидепрессантами группы имипрамина.

Таким образом, сопоставление результатов исследования антидепрессантов у животных младших возрастных групп с их незрелой гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой (Endröczi с сотр., 1957 и др.) со взрослыми животными в различных вариантах опытов позволит углубить анализ влияния препаратов группы имипрамина на течение и исход депрессивных состояний.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ФАРМАКОТЕРАПИЮ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

П. П. Денисенко

Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт
(кафедра фармакологии с общей токсикологией)

Депрессивные и маниакальные психозы вместе с группой шизофрений составляют разряд «эндогенных» психозов. Большинство психиатров по-прежнему и не без оснований ищет причины маниакально-депрессивных психозов в каком-то еще неизвестном соматическом заболевании. Однако ни патологическая гистология, ни патофизиология до настоящего времени не в состоянии обосновать эту гипотезу. Огромное количество единичных наблюдений не удается свести в какую-либо общую картину.

Давно было установлено, что: 1) развитие маниакально-депрессивных фаз известным образом связано с гормональными процессами циклического течения (беременность, роды, период увядания и т. д.); 2) депрессии маниакально-депрессивной группы, как правило, особенно хорошо поддаются судорожной терапии. Эти, а также

некоторые новые данные о механизмах регуляции жизнедеятельности организма при их внимательном анализе позволяют выдвинуть рабочую гипотезу о причинах маниакально-депрессивных психозов и возможностях фармакологического воздействия на таких больных.

Не вдаваясь в детали (из-за малого объема сообщения), напомним, что регуляция жизнедеятельности здорового организма (а равно и при патологических состояниях) осуществляется посредством 4 основных механизмов, выработанных эволюционным ходом развития:

1. триггерность включения и выключения любого процесса (состояния, деятельности отдельного органа, физиологической системы или всего организма);
2. положительная и отрицательная обратная афферентация;
3. проявление закономерностей «колебательных движений» во всех жизненных процессах;
4. циркадность или ритмика (околосуточная и другая с более продолжительными периодами) биологических процессов на всех без исключения уровнях (индивидуум, отдельная система, орган, ткань, клетка).

Главными приводами, включающими механизмы регуляции, являются, как известно, нервные и гуморальные (гормональные) воздействия. Между нервными и гуморальными (гормональными) влияниями имеются временные и пространственные отличия (точность адресата, быстрота нарастания реакций, главенство по величине и времени проявления физиологических сдвигов перед биохимическими, — для нервных влияний и обширность воздействий, растянутость реакций, главенство обменных процессов перед физиологическими эффектами, — для гормональных влияний).

Вся живая природа на нашей планете живет по строгому 24-часовому ритму. Жизнедеятельность является непрерывным волнообразным саморегулирующимся процессом. В каждой из двух чередующихся фаз совершаются процессы, неизбежно подготавливающие переход к другой фазе, т. е. происходит чередование фаз усиленного и ослабленного обмена веществ. Строгая согласованность циркадных ритмов всех органов и систем обеспечивает нормальный уровень биологического существования. Нарушения циркадности (сдвиг по фазе) приводит не только к нарушению функции отдельных органов, но скорее всего к нарушению «психического равновесия».

Биологическая сущность психозов, — это нарушение выработанного в процессе эволюции и индивидуальной жизни приспособления к условиям внешней среды. Внешним или внутренним поводом к этому могут служить одна или несколько причин:

1. усиление или ослабление активности центра «удовольствия» или центра «неудовольствия»;

2. нарушение чувствительности центров (повышение или понижение) к специфическим биохимическим (физиологическим) средствам воздействия;

3. недостаточность или избыток средств специфического воздействия на центры удовольствия и неудовольствия;

4. нарушение работы «реле переключения» одного вида состояния (деятельности) на другой *;

5. нарушение в афферентных или эфферентных путях регуляции;

6. нарушение ритма функциональной деятельности исполнительных органов (реже — нарушение характера деятельности).

Такая сложность регуляции и нарушения психического состояния предопределяет множественность возможностей фармакологического воздействия в первую очередь нейротропными средствами. Однако, несмотря на кажущуюся простоту и доступность воздействия нейротропными агентами, усиливающими или ослабляющими передачу нервных импульсов, эффект будет достигнут за счет вмешательства во второстепенные процессы.

Поскольку механизм внутриклеточных часов связан с процессами синтеза молекул рибонуклеиновой кислоты и ферментов, а также с ритмом образования молекул аденозинтрифосфорной кислоты, а в регулировании биологических ритмов главенствующую роль выполняют железы внутренней секреции, то наиболее этиопатогенетическими средствами следует считать препараты, изменяющие клеточный метаболизм и восстанавливающие присущую данному организму циркадность.

---

* Для живых систем характерно наличие последовательной цепи триггерных механизмов, каждый из которых, перейдя в новое состояние, становится адекватным пусковым раздражителем для последующего звена физиологической реакции.

О ЗНАЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ МОДЕЛЕЙ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Н. К. Барков, И. Я. Гурович

Институт фармакологии АМН СССР (лаборатория фармакологии нервной системы); Московский институт психиатрии (отдел психофармакологии)

Определение антидепрессивных свойств психотропных средств представляет одну из наиболее сложных проблем фармакологии.

В настоящем сообщении изложены результаты экспериментов, в которых оценивались нейролептические и антидепрессивные свойства ряда препаратов (аминазина, трифтазина, имипрамина и нового психотропного средства карбидина). В опытах использовалась методика выработки навыка прохождения лабиринта (при болевом раздражении) и методика фенаминовой стереотипии. Эксперименты с лабиринтом проводились через день [при схеме лабиринта (ЛПЛПЛ (Т) ЛП)]. При изучении фенаминовой стереотипии определялось время наступления феномена и его продолжительность. Опыты проводились на крысах, препараты вводились подкожно.

Хорошо известно, что нейролептики оказывают антагонистическое влияние в отношении этого феномена (Е. Л. Щелкунов). В наших опытах было обнаружено, что аминазин не только уменьшает продолжительность стереотипии, но и способен предотвращать ее появление. В дозе 3 *мг/кг* аминазин предотвращает появление стереотипии у 100% животных. В этих условиях для провокации стереотипии у 50% животных необходимо 28 (23—34) *мг/кг* фенамина. Еще более выражен антагонизм фенамина и аминазина при сочетании их в пропорции 1 : 0,31: фенамин вызывает стереотипию у 50% животных только в дозе 53 (51—56) *мг/кг*.

Напротив, имипрамин и карбидин значительно увеличивают продолжительность стереотипии, причем оба препарата в дозах 5 и 10 *мг/кг* в равной мере пролонгируют эффект фенамина соответственно в 1,3 (1,1—1,5), 1,5 (1,3—1,7) раза при дозе 5 *мг/кг* и 1,7 (1,5—1,9), 1,9 (1,7—2,1) раза при дозе 10 *мг/кг*. Вместе с тем в действии карбидина и имипрамина очевидно существенное

различие: в то время как имипрамин не оказывает влияния на время проявления феномена, при действии карбидина очевидно значительное (более чем в два раза) увеличение латентного периода. Принято считать, что причиной стереотипии служит одновременное высвобождение больших количеств норадреналина под влиянием больших доз фенамина. Увеличение длительности стереотипии под влиянием карбидина, вероятно, связано с высвобождением лабильных форм норадреналина во внеклеточное пространство, а увеличение латентного периода может быть обусловлено адренолитическим действием карбидина (которое очевидно и в других экспериментальных условиях).

Наряду с угнетением условных рефлексов, аминазин и трифтазин оказывают депримирующее влияние и на безусловные оборонительные реакции (в лабиринте), хотя и менее выраженное. При действии аминазина в дозе 2 *мг/кг,* время реакции увеличивается в 2,7 раза. Характерно, что при применении больших количеств этого препарата (4 и 10 *мг/кг*) его эффект практически не меняется. Равное по величине действие оказывает трифтазин в дозе 4 *мг/кг.* Действие карбидина и имипрамина отличается от эффектов аминазина и трифтазина. На условные оборонительные рефлексы имипрамин (в дозах 5; 10 и 15 *мг/кг*) не оказывает существенного влияния; депримирующее действие карбидина отчетливо (статистически значимо) проявляется уже при введении его в дозе 2 *мг/кг* и значительно возрастает при увеличении дозировок (4; 10 и 20 *мг/кг*). Характер влияния этих двух препаратов на безусловные оборонительные рефлексы зависит от реакции животных на обучение прохождению лабиринта. Установлено, что около 30% животных, несмотря на продолжительное обучение, проходят лабиринт более чем за 10 *сек* (бóльшая часть крыс проходит лабиринт менее чем за 10 *сек*). При помещении в лабиринт у этих (медленно проходящих его) животных отмечается сильное возбуждение (пилоэрекция, быстрые, часто хаотичные движения), агрессивность. Эти животные под влиянием имипрамина и карбидина проходят лабиринт значительно быстрее, чем в контроле — в 1,6 (1,2—2,1) и 2,8 (2,1—3,7) раза (при соответствующих дозах имипрамина и карбидина 5 и 2 *мг/кг*).

Хорошо известно, что при применении аминазина и трифтазина в психиатрической практике проявляются

главным образом нейролептические, а имипрамина — антидепрессивные свойства. Как показали результаты клинического применения карбидина, в его действии нейролептические свойства в равной мере сочетались с тимолептическим действием. Поэтому есть основания полагать, что описанная выше методика безусловных оборонительных реакций может быть использована в качестве теста для оценки антидепрессивного действия.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЗАФЕНА — НОВОГО АНТИДЕПРЕССИВНОГО ПРЕПАРАТА ТРИЦИКЛИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

М. Д. Машковский, А. И. Полежаева

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (ВНИХФИ) им. С. Орджоникидзе (лаборатория фармакологии), Москва

Биохимические механизмы депрессий до настоящего времени мало изучены. Несомненно, что при этих заболеваниях, так же как и при других нарушениях высшей нервной деятельности, происходят многогранные изменения в биохимии центральной нервной системы.

Можно полагать, что определенную патогенетическую роль играют при этом изменения в обмене «центральных» биогенных аминов.

Судя по накопленным в настоящее время данным, при депрессивных состояниях могут иметь место сдвиги в обмене ацетилхолина, 5-окситриптамина, катехоламинов. Современные антидепрессанты в той или другой степени влияют на холинергические, серотонинергические и адренергические структуры центральной нервной системы.

Наиболее изучена связь между действием антидепрессантов и адренергическими центральными процессами. Многочисленные экспериментальные и клинические данные позволяют считать вероятным, что нарушениям адренергических процессов принадлежит важная роль в патогенезе аффективных расстройств, в том числе депрессивных состояний.

Изучение влияния фармакологических веществ на центральные адренергические процессы имеет в связи

с этим важное значение для раскрытия механизмов действия антидепрессантов и для поисков новых антидепрессивных препаратов.

Нами произведено исследование ряда новых химических соединений, производных диазафеноксазина по ряду фармакологических показателей, характерных, главным образом, для трициклических антидепрессантов и определяющих главным образом влияние этих соединений на центральные адренергические процессы. Исследовано также влияние этих веществ на холинергические и серотонинергические процессы. Проведен ряд других фармакологических исследований.

Изученные нами соединения синтезированы во ВНИХФИ в химической лаборатории, руководимой заслуженным деятелем науки и техники профессором М. Н. Щукиной.

Основными фармакологическими тестами были следующие:

1) влияние на стереотипические поведенческие реакции у крыс, вызванные фенамином (4 *мг/кг* под кожу);

2) влияние на групповую токсичность у белых мышей (2,5; 5 и 10 *мг/кг* фенамина под кожу);

3) влияние на фенаминовую гипертермию (10 *мг/кг* под кожу);

4) влияние на блефароптоз у белых мышей, вызываемый резерпином (2 *мг/кг* внутрибрюшинно) и тетрабеназином (40 *мг/кг* в вену);

5) влияние на гипотермию, вызванную тетрабеназином (40 *мг/кг* в вену);

6) влияние на гипертензию у кошек и собак, вызванную серотонином (25 *мг/кг* в вену);

7) влияние на тремор, вызванный у мышей ареколином (15 *мг/кг* под кожу).

Кроме того, исследовано влияние соединений на анальгезию, вызванную промедолом, влияние на снотворное действие барбитуратов, влияние на периферические холинореактивные системы. Определяли LD_{50} у белых мышей при внутривенном, подкожном и пероральном применении.

Из всех исследованных соединений наиболее активным оказался дигидрохлорид 2- (4-метил-пиперазинил)-10-метил-3, 4-диазафеноксазина, имеющий следующее строение:

O N

N

—N N—$CH_3 \cdot 2HCl$

N

|

CH_3

Это соединение получило название азафен.

В дозах 10—25 *мг/кг* под кожу азафен значительно увеличивает продолжительность стереотипии у крыс с 50 (41—61) *мин* в контроле до 78 (63—93) *мин* при дозе 10 *мг/кг* и до 117 (95—139) *мин* при дозе 25 *мг/кг*. Азафен усиливает групповую токсичность фенамина. Фенамин, введенный без азафена, в дозах 2,5 и 5 *мг/кг* — не вызывал гибели животных; при дозе 10 *мг/кг* — погибало 46 % мышей. При одновременном введении азафена в дозах 25—30 *мг/кг* фенамин в дозе 5 *мг/кг* вызывал гибель мышей соответственно в 35—60% случаев, а при дозе фенамина 10 *мг/кг* гибель наступала у 60 и 95% животных. Под влиянием препарата усиливалась фенаминовая гипертермия (разница в повышении температуры тела достигала 1—2 градусов). Уменьшался блефароптоз, вызванный резерпином (с 3,7±0,2 балла до введения азафена до 2,6±0,47 при дозе азафена 25 *мг/кг* под кожу и до 2,3±0,31 при дозе 50 *мг/кг* азафена), и тетрабеназином (с 3,2±0,15 балла до введения азафена до 2,3±0,2 при дозе азафена 25 *мг/кг* под кожу и до 1,1±0,18 балла при 50 *мг/кг* азафена); при введении азафена уменьшались тетрабеназиновая гипотермия и общая адинамия.

В опытах на крысах с разрушенным спинным мозгом наблюдалось при введении азафена (1—5 *мг/кг*) усиление прессорной реакции, вызываемой норадреналином. В дозах 1—5 *мг/кг* азафен вызывал небольшое усиление вызываемой серотонином гипертензивной реакции (опыты на наркотизированных кошках).

Интенсивность ареколинового тремора и токсичность ареколина под влиянием азафена существенно не изменялись. Периферическим холинолитическим действием азафен не обладает. При введении азафена отмечалось усиление действия анальгезирующих (промедол) и снотворных (гексенал и этаминал-натрий) средств. Суще-

ственного влияния на активность МАО при исследовании азафена не обнаружено.

Азафен относительно малотоксичен. LD_{50} для белых мышей при введении в вену составляет 64 *мг/кг,* под кожу — 390 *мг/кг,* в желудок — 700 *мг/кг.*

Проведенные исследования, таким образом, показали, что азафен обладает целым рядом фармакологических свойств, характерных для трициклических антидепресантов. Ведущим в картине действия этого препарата является влияние на центральные адренореактивные системы.

Клинические исследования, проведенные в Институте психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР (Г. Я. Авруцкий, О. П. Вертоградова), в Институте психиатрии АМН СССР (А. Б. Смулевич) и в других психиатрических учреждениях, показали, что азафен эффективен при депрессивных состояниях, и препарат утвержден для применения в медицинской практике.

Наш опыт исследования производных диазафеноксазина подтверждает, таким образом, определенную роль адренореактивных систем в действии антидепрессантов и, следовательно, и возможное значение этих систем в патогенетических механизмах депрессивных состояний.

ИЗМЕНЕНИЕ ПРЕССОРНЫХ ЭФФЕКТОВ НЕКОТОРЫХ МОНОАМИНОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Р. А. Альтшулер

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (ВНИХФИ) им. С. Орджоникидзе (лаборатория фармакологии), Москва

Терапевтическое действие трициклических антидепрессантов связывают с их способностью затруднять обратное всасывание норадреналина через пресинаптическую мембрану центральных адренергических нейронов и тем самым усиливать его эффекты. Показано также, что трициклические антидепрессанты усиливают некоторые периферические эффекты катехинаминов.

Нами в опытах на крысах с разрушенным спинным

мозгом было изучено влияние имизина, деметилимипрамина и оригинального отечественного антидепрессанта азафена на прессорный эффект норадреналина и дофамина. Полученные результаты свидетельствуют, что различные антидепрессанты в неодинаковой степени усиливают прессорное действие катехинаминов.

Кроме того, нами изучалось влияние указанных антидепрессантов на прессорный эффект 5-окситриптамина. В этих опытах имизин, деметилимипрамин и азафен существенно отличались друг от друга как по силе, так и направленности действия.

Изучение влияния трициклических антидепрессантов на прессорный эффект катехинаминов и 5-окситриптамина представляет определенный интерес как один из методов, используемый при поиске и выявлении различий в фармакологическом действии антидепрессантов.

О РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДЕПРЕССИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ИЗЫСКАНИИ СРЕДСТВ ДЛЯ ИХ УСТРАНЕНИЯ

А. Н. Кудрин

I ММИ им. И. М. Сеченова (кафедра фармакологии фармацевтического факультета)

Пока не представляется возможности моделировать психическую депрессию человека на животных. Не известны также патофизиологические и биохимические механизмы ее. Поэтому правомерно применение различных экспериментальных воздействий, которые вызывают у животных депрессии поведенческих актов, условных рефлексов, эмоциональных и вегетативных реакций. Путем сопоставления экспериментальных данных с клиническими эффектами можно, в конечном счете, найти адекватную систему экспериментальных тестов и их показателей для предсказания антидепрессивной активности веществ при их клиническом применении.

Депрессия эмоциональной, двигательной и вегетативной деятельности, вызываемая различными наркозными и снотворными средствами, устраняется полностью или ослабляется в значительной мере лучше всего с помощью комбинированного применения аналептиков

ц. н. с. (пикротоксин, коразол, стрихнин, кофеин), действующих преимущественно на различные отделы ц. н. с.

Пробуждение животных наступает при умеренном уменьшении содержания угнетающих веществ в головном мозгу. Отчетливее оно выражено в коре головного мозга и хвостатом ядре. Содержание угнетающих веществ (барбамил, гексенал, хлоралгидрат) в крови и других органах остается высоким. Эти опыты свидетельствуют о том, что аналептики ц. н. с. существенным образом повышают нейронную и системную координированную активность мозга, которая противостоит наркотическому действию их и способствует активному освобождению от части угнетающих веществ.

Малые дозы указанной комбинации аналептиков ц. н. с. способны устранять торможение условных пищевых рефлексов у собак, вызванное конфликтной ситуацией. Между тем психиатрическая практика не дает положительных данных об их антидепрессивном действии. На этом основании можно думать, что при депрессивных состояниях происходит нарушение более тонких механизмов системной и нейронной деятельности мозга.

Депрессия, вызванная гашишем у кошек и собак, характеризуется угнетением эмоциональных реакций, двигательным угнетением с одновременным возбуждением вегетативного отдела ц. н. с. Устранить гашишную депрессию удается оригинальным препаратом из класса β-аминокетонов — фенитроном (β-N-гексаметиленимино-нитропропиофенон). Он является α-адренолитиком, Н-холинолитиком и миорелаксантом гладкой мускулатуры. Его антигашишное действие можно связать не только с улучшением кровоснабжения мозга, но также и с его избирательным действием на эмоциональную и двигательную активность.

Удовлетворительной активностью как антидепрессанты обладают ингибиторы МАО. Однако ИМАО обладают различными дополнительными фармакологическими свойствами, которые, сочетаясь с основным эффектом, могут по-разному влиять на состояние депрессии.

В качестве рабочего набора тестов для отбора новых антидепрессантов из группы ИМАО мы используем комплекс экспериментальных методик на мышах.

Устанавливается антирезерпиновая активность веществ по степени ослабления гипотермии при однократ-

ном введении их. Чем больше антирезерпиновая активность, тем лучше характеристика соединения.

Адренопозитивное действие устанавливается по степени ослабления гипотермического эффекта аминазина при курсовом введении ИМАО, а также по увеличению токсичности фенамина у сгруппированных мышей. Адренопозитивный эффект веществ должен быть умеренным.

Наличие транквилизирующего компонента в действии веществ определяется при курсовом введении их степенью нарастания пролонгирования гексеналового наркоза. ИМАО, обладающие транквилизирующим эффектом, сильнее пролонгируют наркотический эффект при курсовом введении, тогда как ИМАО с сильным «энергизирующим» компонентом, напротив, сильнее пролонгируют наркотический эффект при однократном введении по сравнению с эффектом при их курсовом введении.

В серии из исследованных нами ИМАО: цисамин, ветразин и КГФ-3 — имеют наиболее благоприятное сочетание эффектов по вышеуказанным тестам, и в связи с этим их целесообразно испытать на антидепрессивную активность в клинике.

Другая группа ИМАО: трансамин, ипразид, КГФ-1 и КГФ-2, являясь веществами с более выраженным «энергизирующим» действием, — обладают менее благоприятным сочетанием эффектов по указанным тестам.

ИМАО первой группы по сравнению со второй способствуют в большей мере сохранению серотонина и в головном мозгу в условиях экспериментального стресса. Они также усиливают ориентировочно-исследовательское поведение мышей в 4-секционном замкнутом лабиринте.

Наши экспериментальные данные находятся в согласии с представлением клиницистов-психиатров (В. М. Банщиков, Ф. Б. Березин), которые полагают, что антидепрессивные вещества с транквилизирующим компонентом действия обладают более выраженной антидепрессивной активностью, чем с «энергизирующими» свойствами.

О ВЫБОРЕ МЕТОДИК ДЛЯ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ НОВЫХ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СРЕДСТВ «ЭНЕРГИЗИРУЮЩЕГО» ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Л. Г. Полевой, И. А. Ковалева

I ММИ им. И. М. Сеченова (кафедра фармакологии фармацевтического факультета)

Выбор экспериментальных методик для оценки активности антидепрессантов связан с вопросом о соотношении нейротропных эффектов и фармакотерапевтической активности веществ.

Для антидепрессантов «энергизирующего» типа действия — ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) характерно сочетание антидепрессивного действия с «энергизирующим» эффектом. Последний, по мнению клиницистов (В. М. Банщиков, Ф. Б. Березин, 1968), представляет собой самостоятельный вид действия, усиление которого может приводить к ослаблению собственно антидепрессивной активности веществ (Ф. Б. Березин, 1967). Поэтому экспериментальная оценка «энергизирующего» эффекта, в основе которого лежат адренопозитивные свойства соединений, может внести существенную долю информации о предполагаемой выраженности фармакотерапевтического действия нового антидепрессивного вещества.

Для оценки адренопозитивного действия новых веществ нами разработана методика — «аминазиновый тест», основанная на выявлении антагонизма или синергизма веществ с аминазином в отношении его влияния на способность мышей удерживаться на вращающемся стержне.

Исследуемые вещества вводятся внутривенно через минуту вслед за внутривенным введением аминазина в дозе 2 *мг/кг,* после чего мышей сразу же помещают на деревянный стержень диаметром 1,6 *см,* вращающийся со скоростью 5 оборотов в минуту. Интактные мыши удерживаются на стержне более 60 *мин.* Мыши, получившие указанную дозу одного аминазина, падают со стержня в среднем через 3,24 (1,28—8,21) *мин.* Связь между процентом упавших мышей и логарифмом времени удерживания их на стержне подчиняется закону

нормального распределения. При этом 95% мышей падают со стержня в течение первых 15 *мин*. Путем построения кривых «доза — эффект» определяются 50% дозы веществ (DE_{50}), увеличивающие продолжительность удерживания мышей на стержне более 15 *мин*. Выраженность адренопозитивного действия характеризуется отношением DL_{50}/DE_{50}.

Для веществ типа фенамина и трансамина кривая «доза — эффект» имеет параболическую форму, а ее восходящая и нисходящая ветви расположены в тем более узком диапазоне доз, чем сильнее выражен фенаминоподобный компонент «энергизирующего» действия. Вещества, в действии которых адренопозитивные свойства сочетаются с транквилизирующим эффектом, дают отрицательный результат по этой методике, поскольку последний усиливает тормозящий эффект аминазина.

По развиваемым в последнее время представлениям (Lapin, Oxenkrug, 1969; И. П. Лапин, Г. Ф. Оксенкруг, 1969), антидепрессивный эффект может быть обусловлен способностью веществ активировать серотонинергические механизмы мозга, ответственные за настроение, тогда как с «энергизирующим» (адренопозитивным) действием связан психический и моторный тонус. С другой стороны, одним из наиболее постоянных компонентов в спектре нейрофармакологического действия антидепрессантов является холинонегативный эффект, который, как полагают (Votava, Benesova, Bohdanecky et al., 1964; Benesova, Bohdanecky, Grofova, 1964), коррелирует с их фармакотерапевтической активностью. На примере ипразида показана также связь между *М*-холинонегативным эффектом и повышенным уровнем серотонина в мозгу у мышей (Stern, Gasparovic, 1962).

В более широком плане можно предположить, что *М*-холинонегативный эффект антидепрессантов связан с активацией серотонинергических процессов и, по-видимому, может служить косвенным признаком позитивного влияния веществ на центральные серотонинергические механизмы.

Для оценки *М*-холинонегативного действия веществ нами применяется «ареколиновый» тест в следующей модификации. Вещества вводятся мышам подкожно за 30 *мин* (или за 4 часа) до внутрибрюшинного введения ареколина и определяется способность их увеличивать

среднюю треморную дозу ареколина — DT_{50} выше 95%-ного контрольного уровня (0,78 *мг/кг*).

М-холинонегативный эффект антидепрессантов дифференцируется от *М*-холинолитического действия веществ типа амизила по влиянию на поведенческий, моторный и вегетативный компоненты депрессии ц. н. с., вызываемой 1-изопропил-3-метил-5-аминопиразолом (П-30). Фармакологический анализ (Л. Г. Полевой, И. А. Ковалева, 1969) показал, что «аминопиразоловая» депрессия ц. н. с. связана с центральной *М*-холинергической активацией. Аминопиразол П-30 вводится при этом мышам внутрибрюшинно в дозе 200 *мг/кг* одновременно с подкожным введением изучаемых веществ. Через 30, 60, 120 и 240 *мин* измеряется ректальная температура и мышечный тонус по тесту «вращающегося стержня». Ориентировочно-исследовательская реакция (ОИР) определяется однократно через 30 *мин* по описанной ранее методике (Л. Г. Полевой, 1968).

Применение указанного набора тестов демонстрируется на примере оригинальных веществ из класса селенофена, синтезированных под руководством Н. Н. Маглесиевой на кафедре органической химии МГУ.

Наиболее оптимальным соотношением нейротропных эффектов при невысокой токсичности обладает соединение Se-17. Умеренное адренопозитивное действие его сочетается с центральными *М*-холинонегативными свойствами. Способность усиливать ориентировочно-исследовательскую активность мышей при отсутствии аналептического эффекта в отношении «аминопиразоловой» депрессии ц. н. с. отличает Se-17 как от амизила, так и от соединений с фенаминоподобным компонентом «энергизирующего» действия (таблица).

Дополнительная оценка соединения Se-17 по «резерпиновому» и «триптаминовому» тестам также дала положительные результаты, что делает перспективным его экспериментальное и клиническое изучение в качестве антидепрессивного средства с «энергизирующим» типом действия.

Сравнительная оценка нейротропных эффектов при отборе веществ, перспективных в качестве антидепрессивных средств «энергизирующего» типа действия. (Эксперименты на мышах)

Вещества	Токсичность	Антагонизм с аминазином по тесту „вращающегося стержня"		Антагонизм с ареколином по влиянию на величину треморной дозы	Антагонизм с аминопиразолом П-30 по влиянию на ориентировочно-исследовательскую реакцию (ОИР), мышечный тонус и температуру тела			
	DL_{50} с доверительными интервалами при $p = 0{,}05$ подкожно в *мг/кг*	DE_{50} внутривенно в *мг/кг*	$\frac{DL_{50}}{DE_{50}}$	DT_{50} в *мг/кг*	Изменение ОИР в %% при отдельном введении веществ	Ослабление веществами тормозящего эффекта П-30 на ОИР в %	Ослабление веществами миорелаксирующего эффекта П-30 в %	Ослабление веществами гипотермического эффекта П-30 в %
Амизил	—	—	—	6,31	+30	100	100	96
Фенамин	16,7 (13,9 ÷ 20,1)	3,6	4,6	0,78	—87	15,2	100	78,6
Трансамин	40,0 (32,0 ÷ 50,0)	2,3	17,4	0,78	—100	0	2,4	59
Se -17	604 (566 ÷ 634	10	60,4	1,05	+106	2,9	17	19
Se -16	324 (293 ÷ 354)	3,8	85,	0,78	—100	2,9	71	114
Se -19	44,6 (38,0 ÷ 52,5)	1	44,6	0,78	—58	37	97	109

Примечание: При изучении антагонизма с ареколином и П-30 все вещества применялись в дозе 10 *мг/кг* подкожно. Токсичность трансамина определена Н. И. Капитоновым.

О НЕКОТОРЫХ ЗАКОНОМЕРНОСТЯХ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ АКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ МАО ТИПА АМИНОВ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ

В. Я. Гринштейн, И. А. Вина

Институт органического синтеза АН Латвийской ССР
(лаборатория фармакологии), Рига

Литературные данные о взаимосвязи между структурой и действием анти-МАО веществ в большинстве случаев носят описательный характер. Следует отметить, что для корреляционного анализа важно провести исследования со сравнительно простыми, лишенными сложных боковых цепей соединениями. С целью установления некоторых закономерностей, определяющих активность ингибиторов МАО, нами исследованы целые ряды родственных соединений при целенаправленном изменении отдельных параметров молекулы ингибиторов. В опытах in vitro манометрическим методом Варбурга по поглощению кислорода и методом Конвея по выделению аммиака в гомогенатах и в препаратах митохондрий печени крыс разной степени очистки изучалась антимоноаминоксидазная активность некоторых производных бензиламина, в том числе ингибиторов типа паргилина, азотсодержащих гетероциклических оснований, а также ряда амино-, аминометил- и метилпроизводных конденсированных ароматических и гетероциклических соединений.

Установлено, что если другие факторы совершенно одинаковы, то прочность связи между молекулами ингибитора и кофермента меняется пропорционально величине общей площади комплементарных перекрывающихся поверхностей молекул.

Чем больше плоскостная поверхность ингибитора, тем сильнее он может подействовать на фермент при условии, что этому не препятствуют стерические или другие факторы.

В литературе неоднократно отмечено, что противотуберкулезная, а также анти-МАО активность аминов увеличивается в определенных пределах с увеличением плоскостной поверхности молекулы воздействующего вещества (В. Я. Гринштейн и др., 1963). Ожидается, что в ряду исследованных конденсированных гетероциклических оснований со строго фиксированной конформацией

молекул эта закономерность выразится особо ярко. Экспериментально доказано, что способность к торможению активности МАО аналогично построенными гетероциклическими основаниями [пиридин, хинолин, бензо (д) хинолин] точно пропорциональна плоскостной поверхности их молекул.

С точки зрения наших представлений, в активном центре МАО наряду с флавиновым компонентом вне молекулы флавина на расстоянии около 2—3 Å от 3-го и 4-го атомов изоаллоксазинового цикла находится очень важная для каталитического действия фермента электрофильная группировка атомов. После атаки этой группировки неподеленной электронной парой атомов азота воздействующих соединений молекулы последних ориентируются на поверхности кофермента МАО.

Величина соприкасающейся площади между комплементарными поверхностями молекулы ингибитора и молекулы изоаллоксазина зависит от положения атома азота в молекуле ингибитора.

Доказательством вышеизложенного служит более сильно выраженная анти-МАО активность β-изомеров всех исследованных нами соединений по сравнению с анти-МАО активностью α-изомеров— величины соприкасающихся комплементарных поверхностей у β-изомеров больше, чем у α-изомеров.

В связи с этим возрастают силы притяжения между молекулами фермента и ингибитора, что и определяет более высокую анти-МАО активность последнего.

Межмолекулярное взаимодействие между ингибиторами МАО и флавином определяется не только силой притяжения комплементарных поверхностей, но и силой взаимодействия аминогруппы ингибитора с электрофильным центром на каталитической поверхности фермента. Последнее взаимодействие в большинстве случаев будет тем сильнее, чем более нуклеофильной окажется соответствующая аминогруппа.

Значение степени нуклеофильности в молекуле ингибитора p электронов атома азота, взаимодействующего с электрофильной группировкой активного центра фермента, особенно четко выявляется при сравнении тормозящей способности 2- и 3-аминоакридинов — величина соприкасающихся комплементарных поверхностей молекул ингибитора и кофермента МАО в обоих случаях практи-

чески одинакова, однако 3-аминоакридин более мощный ингибитор окислительного дезаминирования тирамина, чем 2-аминоакридин. Причиной этого различия является во много раз большая основность аминогруппы в 3-м положении по сравнению с аминогруппой во 2-м положении молекулы акридина, определяющая более высокую нуклеофильность *p* электронов атома азота.

Влияние степени ионизации на проявление ингибиторных свойств объясняет некоторое повышение анти-МАО активности 9-аминопроизводного по сравнению с другими 9-замещенными акридинами.

Ослабление ингибиторных свойств N-бензил-2-пропиниламина по сравнению с N-бензил-метил-2-пропиниламином (паргилином), очевидно, так же как и понижение анти-МАО активности бензиламина по сравнению с N-метилбензиламином, определяет меньшая основность атома азота аминогруппы незамещенных соединений.

Установлено, что в молекулах ингибиторов МАО, кроме положения атома азота, определяющего ориентацию молекулы ингибитора на поверхности кофермента, важное значение имеет положение других заместителей. Так, например, трициклические соединения с любым радикалом у среднего кольца (9-е положение) слабоактивны — соответствующее положение в молекуле флавина занимает цепь рибитилового спирта. Любой радикал в этом положении стерически препятствует совместному связыванию комплементарных поверхностей молекул ингибитора и кофермента.

В пользу вышеизложенного свидетельствует и то, что инертная в химическом отношении группа — CH_3 при введении ее в определенном положении акридинового ядра усиливает ингибиторные свойства соединения.

Падение анти-МАО активности при гидрировании ингибиторов с конденсированными циклами, например, весьма низкая анти-МАО активность 1, 2, 3, 4-тетрагидробензо (д) хинолина по сравнению с бензо (д) хинолином свидетельствует о том, что способность изученных соединений к торможению ферментативной активности МАО в большой степени определена сопряжением *p* электронов атома азота их молекул с *П*-электронами колец, как уже отмечено в литературе относительно некоторых других азотсодержащих соединений с анти-МАО и противотуберкулезной активностью (Г. И. Чипен и др., 1961).

Плоскостная поверхность молекулы ингибиторов является важным фактором, обеспечивающим сопряжение этих электронов.

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЛИЯНИЯ АРОИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНАМИНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

С. К. Германе, А. А. Кименис

Институт органического синтеза АН Латвийской ССР
(лаборатория фармакологии), Рига

Известно, что антидепрессивные средства, психостимуляторы и ряд депрессантов центральной нервной системы имеют некоторые общие черты фармакологического действия. Так, антидепонирующим действием в отношении пирокатехинаминов обладают не только антидепрессанты, а также психостимуляторы (фенамин) и нейролептики (аминазин) (Pletscher, Iversen, Carlsson и Waldec). Это оправдывает поиск антидепрессантов как среди стимуляторов, так и депрессантов центральной нервной системы. По-видимому, для клинической эффективности антидепрессантов необходимы как стимулирующий, так и угнетающий компоненты их действия, но решающее значение для этого эффекта имеет количественное соотношение этих двух компонентов.

Имеются данные о том, что при «утяжелении» молекулы фенамина возможно не только изменить стимулирующие свойства соединений, но и получить также вещества, оказывающие некоторое угнетающее действие на центральную нервную систему.

Целью нашей работы было путем изменения химической структуры фенамина изменить характер действия соединений, т. е. получить вещества, обладающие стимулирующим и угнетающим эффектом в разных соотношениях, чтобы обеспечить достаточный выбор соединений, перспективных для использования в психиатрической практике, в частности также для лечения депрессивных состояний.

В Институте органического синтеза АН Латвийской ССР инженером Э. С. Лавриновичем были синтезиро-

ваны ароильные производные фенамина, имеющие различные заместители (—Cl, —Br, —F, $—NO_2$, $—OCH_3$, $—NH_3$ и др.) в фенильном кольце бензоильного радикала.

При фармакологическом изучении этих соединений нами использован ряд методик, позволяющий судить о влиянии препаратов на различные проявления деятельности центральной нервной системы. О стимулирующих свойствах изучаемых веществ судили по их влиянию на длительность плавания мышей. Кроме того, исследовали антагонизм в отношении этанолового наркоза у резерпинизированных мышей и влияние соединений на температуру тела. Угнетающее действие синтезированных соединений оценивали по их влиянию на координацию движений и мышечный тонус; для оценки анальгезирующего действия применяли болевое термическое раздражение; также определяли степень потенцирования изучаемыми соединениями гексеналового наркоза; противосудорожное действие оценивали по методике максимальных электрошоковых судорог.

Для сравнительной оценки синтезированных соединений параллельно проводились аналогичные опыты с фенамином, амитриптилином и трансамином.

Нами было отмечено, что большинство соединений, так же как амитриптилин, в малых дозах проявляют стимулирующее действие, а в более высоких дозах седативные свойства. В общем, наиболее высокая стимулирующая активность отмечена у ароильных производных фенамина, замещенных в пара-положении. При введении разных доз фенамина и амитриптилина установлено, что эти вещества даже в оптимальных дозах продлевают время плавания у мышей в 2—3 раза меньше, чем упомянутые ароильные производные фенамина. У трансамина в этих опытах стимулирующие свойства были несколько более выражены, чем у фенамина и амитриптилина.

Из всех ароильных производных фенамина наиболее выраженный антагонизм в отношении действия резерпина проявлял незамещенный аналог, а также вещества, замещенные атомами хлора, фтора и метоксигруппой в *п*- и *м*-положениях. При этом у этих веществ, так же как у фенамина и трансамина, эффект находится в прямой зависимости от величин дозы. *П*-Вг, замещенный аналог, и соединения, замещенные аминогруппами, так

же как амитриптилин, сокращают длительность этанолового наркоза у резерпинизированых животных только в «средних» (оптимальных) дозах. Дальнейшее повышение дозы в этих опытах привело к уменьшению антагонистического эффекта.

Необходимо отметить, что стимулирующие свойства изучаемых соединений не коррелируют с противорезерпиновой активностью.

В более высоких дозах, чем стимулирующие, изученные соединения проявляют угнетающее действие на центральную нервную систему: вызывают нарушение координации движений, анальгезию, гипотермию и противосудорожный эффект. Угнетающее действие наиболее выражено у ароильных производных фенамина, замещенных амино- и нитрогруппой, а также у ортозамещенных соединений. По своей тормозящей активности все ароильные производные фенамина уступают амитриптилину. Однако все эти соединения значительно менее токсичны, чем амитриптилин, фенамин и трансамин. Наименьшую острую токсичность проявляли ароильные производные фенамина, замещенные бромом, *о*-нитрогруппой и гидроксигруппой.

Таким образом, путем присоединения к фенамину ароильного (бензоильного и замещенного бензоильного) радикала можно получить соединения, значительно менее токсичные, чем фенамин, и отличающиеся от фенамина характером действия на центральную нервную систему. Введением разных заместителей в фенильное кольцо ароильного радикала можно изменять соотношения стимулирующего и угнетающего действия соединений. Некоторые из этих производных фенамина (напр., соединения, замещенные аминогруппой) по своему спектру фармакологического действия мало отличаются от амитриптилина и могут быть рассмотрены как потенциальные антидепрессанты.

ИЗЫСКАНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ СРЕДИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

В. Г. Ивон, В. А. Доровских

Владивостокский медицинский институт (кафедра фармакологии)

На кафедре фармакологии Благовещенского и Владивостокского мединститутов проводится изучение фармакологических свойств ломоноса бурого и копытня Зибольда. Копытень Зибольда широко применяется в китайской и тибетской медицине. Копытень Европейский (близкий вид) изучен достаточно хорошо в химическом аспекте (Лерман, 1938; З. Я. Лагно, 1954). У него обнаружены кардиотонический, сосудосуживающий рвотный эффекты.

В народной медицине оба препарата применяются в качестве отхаркивающего и как средство борьбы с алкоголизмом. Возможно, что последний его эффект объясняется не только рвотным действием, но и тем, что препараты копытня влияют на депрессию, возникающую у привычного алкоголика во время абстиненции. Это предположение и явилось поводом для подробного изучения препарата копытня Зибольда на поведение животных.

Опыты проведены на 64 растущих (от 3 до 45 дней) беспородных половозрелых крысах и 150 мышах. Токсичность копытня Зибольда исследована на мышах, LD_{50} равна 0,9/100 *г* веса в расчете на сухую траву.

Для определения катехоламинового эффекта настоя копытня Зибольда были поставлены опыты на сгруппированных и одиночных мышах, вводимая доза 1,0 *г*/100 *г* веса. При этом получили следующие данные: препарат копытня Зибольда проявляет бóльшую токсичность на сгруппированых мышах и меньшую на одиночных. В течение первых суток после введения препарата одиночные мыши остались живы, тогда как сгруппированные погибли в 60% случаев. После объединения обеих групп смертность наблюдалась из числа несгруппированных животных в 40% случаев, остальные оставались живы в течение 3 суток, в то время как сгруппированные мыши погибли все. Такой же опыт был проведен с ломоносом бурым. Для крыс LD_{50} равна 232 *мг/кг* веса животного (В. А. Доровских, 1968). Эта

доза является абсолютно смертельной для мышей, поэтому бралась доза почти в 5 раз меньше: 50 *мг/кг* веса внутрибрюшинно. Получены данные: ломонос бурый не проявляет токсичности на сгруппированных животных, но его токсическое действие проявляется на одиночных — из 5 мышей погибло 3 мыши. В опытах по изучению влияния копытня Зибольда на условнорефлекторную деятельность крыс настой 1 : 10 1,0/100 *г* веса вводился внутрь на фоне выработанного условного рефлекса по методу лабиринта. Оказалось, что время пробега подопытных — $6 \pm 0,3$; время пробега контрольных — $7,0 \pm 0,5$ ($T = 9$. $p < 0,001$). Время в *сек*.

Абсолютно достоверна разница у подопытных и контрольных животных, определяемая по методике Винтера и Флотекера: латентное время подопытных крыс $10 \pm 0,3$, контрольных $20 \pm 4,8$ ($T = 2,1$. $p < 0,05$), время подъема по канату у подопытных крыс $5 \pm 0,2$, а у контрольных $6 \pm 0,1$ ($T = 4,8$. $p < 0,001$). В следующей серии опытов на крысах изучалось влияние порошка копытня Зибольда при длительном его скармливании на условнорефлекторную деятельность. Наблюдение проводилось в течение 1 месяца. Условнопищевой рефлекс пробега по лабиринту у подопытных крысят вырабатывался быстрее, чем у контрольных: время пробегания подопытных крысят $13 \pm 1,1$, контрольных — $18 \pm 1,3$. ($T = 3,1$. $p < 0,002$). После выработки и закрепления двигательного пищевого рефлекса у крыс по методике Винтера и Флотекера провели опыт с однократным введением настоя копытня Зибольда внутрь, на угасание двигательно-пищевого рефлекса (К. А. Мещерская, Т. М. Гончарова, 1968). Для опыта взяли крыс обоего пола весом от 150,0 до 170,0 по 6 животных в каждой группе (3 самки и 3 самца). Контрольным вводили внутрь дистиллированную воду 1,0/100 *г* веса за 15 *мин* до опыта. Оказалось, что копытень Зибольда оказывает стимулирующее действие преимущественно на самцов: в подопытной группе все 3 самца нашли эвристическое решение, количество подъемов у контрольных крыс $6 \pm 0,7$ ($T = 5,7$. $p < 0,001$).

В следующем опыте была поставлена задача — определить влияние настоя копытня Зибольда на удержание животных на движущемся канате без пищевого подкрепления.

Методика: это своеобразный модифицированный станок Винтера и Флотекера, где вместо неподвижного ка-

ната вмонтированы два блока, через посредство которых осуществляется непрерывное движение каната под собственной тяжестью тела животного. Время, которое она находилась на канате, фиксируется секундомером. Подопытным вводился настой копытня Зибольда 1 : 10 1,0/100 *г* веса. Контрольным в таком же количестве вводилась внутрь зондом дистиллированная вода. Время подопытных крыс $9 \pm 0,7$, время контрольных $4 \pm 0,35$. ($T = 8$. $p < 0,001$). Влияние копытня Зибольда и ломоноса бурого на условнорефлекторную деятельность животных очень сходно: так, при однократном введении настоя ломоноса бурого внутрь время пробега крыс по лабиринту достоверно снижалось до 5,1; контроль — 6,6 ($T = 4,18$. $p < 0,001$). Однако сгруппирование совершенно различно отражается на токсичности этих препаратов.

Это дает возможность сделать предположение о том, что возбуждающие нервную систему вещества копытня более устойчивы в организме, чем препараты ломоноса бурого.

Наличие стимулирующего и тонизирующего эффекта на ц. н. с. и повышение токсичности при сгруппировании животных дает основание изучить препараты копытня Зибольда всеми методами, которыми изыскивают антидепрессанты.

БИОХИМИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

КАТЕХОЛАМИНОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ КОНТРОЛЕ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

А. М. Бару

Харьковский научно-исследовательский институт неврологии и психиатрии (лаборатория биохимии)

Взаимное проникновение функциональной биохимии катехоламинов (КА) и биохимической фармакологии психотропных средств, характерное для проблемы эмоциональных нарушений, оказалось особенно продуктивным при изучении депрессивных состояний и их фармакологическом контроле, включая моделирование депрессивного поведения и исследование активности антидепрессантов. Разработка этих вопросов тесно связана также с формированием современных представлений о состоянии и роли при депрессиях центрально-нервных адренергических механизмов, недоступных непосредственному биохимическому анализу и остающихся в основном в сфере «катехоламиновых гипотез» аффективных нарушений.

Применение результатов экспериментальных исследований и их дальнейшее развитие при изучении патохимической структуры депрессивных состояний и патохимически обоснованной терапии в значительной мере определяется возможностями сопоставления клинических и экспериментальных данных. В настоящем сообщении в этом плане рассматриваются некоторые методические подходы и результаты исследования обмена и функции катехоламинов (КА) в клинике депрессивных состояний, при моделировании депрессивного поведения и изучении механизмов действия антидепрессантов.

Ранее нами было показано, что в катехоламиновой

характеристике эмоциональных нарушений значительное место занимают дифференцированные изменения экскреции адреналина (А) и норадреналина (НА), позволившие, в сочетании с результатами экспериментальных исследований, выдвинуть представление о гормонально-медиаторной диссоциации как форме изменения симпато-адреналовой активности. Для депрессивных состояний наиболее типичным вариантом диссоциации является преимущественное или избирательное увеличение адреномедуллярной активности, которое может быть ликвидировано в процессе лечения антидепрессантами группы имипрамина или ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО).

Механизмы возникновения гормонально-медиаторной диссоциации, ее ликвидации ИМАО и значение при этом взаимосвязи центральных норадренергических структур и периферической симпато-адреналовой активности — изучались в эксперименте при различных вариантах сочетания резерпина с ИМАО и ингибиторами синтеза КА. При экспериментальной «резерпиновой депрессии» (хроническое введение белым крысам малых доз резерпина — 0,5 *мг/кг*) было показано, что повышение адреномедуллярной активности с развитием гиперадреналинурии, характерной для клиники депрессивных состояний, является реакцией на истощение тканевых ресурсов НА, может быть предупреждено, как и падение экскреции НА, применением ИМАО (гидразиновой и негидразиновой природы), препятствующих этому истощению. Значение изменений именно церебральных ресурсов НА в активации мозгового вещества надпочечников установлено путем определенного сочетания ИМАО и резерпина, при котором наблюдалось истощение запасов НА в периферических органах и сохранение его нормального или достаточно высокого уровня в различных отделах головного мозга, особенно в гипоталамусе. В этих условиях происходило падение экскреции НА, не сопровождающееся, однако, повышенным выделением А. Таким образом, падение экскреции НА может происходить при сохранении его нормального уровня в головном мозгу и является следствием истощения периферических тканевых ресурсов. Вместе с тем показателем истощения центральных норадренергических структур является повышение экскреции А, отражающее в этих условиях усиление адреномедуллярной активности.

Проведенное в эксперименте сопоставление между характером сдвигов тканевых, особенно церебральных, ресурсов КА и изменениями показателей экскреции представляется существенным, учитывая возможность исследования последних в клинике депрессивных состояний и в динамике применения антидепрессантов. Отмеченная при «резерпиновой депрессии» взаимосвязь между истощением церебральных ресурсов НА и усилением функции мозгового вещества надпочечников играет, очевидно, определенную роль также в механизмах повышения адреномедуллярной активности в клинике депрессивных состояний, в патохимической структуре которых предполагается снижение содержания (нарушение функции) НА в головном мозгу. Возможно, одним из факторов, обусловливающих нормализацию повышенного уровня периферической симпато-адреналовой активности в процессе лечения ИМАО является опосредствованное через восстановление церебральных ресурсов НА торможение усиленной функции мозгового вещества надпочечников. Так как предупреждение резерпиновой гиперадреналинурии и гипонорадреналинурии отражает способность ИМАО препятствовать соответственно истощению центральных и периферических ресурсов НА, исследование особенностей экскреции А и НА при различных вариантах сочетания резерпина и ИМАО может быть использовано как биохимический тест для оценки противорезерпинового эффекта этих ингибиторов в динамике и, что особенно важно, с дифференциацией периферического и центрального компонентов.

Сопоставление при «резерпиновой депрессии» выраженной и длительной гиперадреналинурии с отсутствием существенных изменений в содержании А в надпочечниках позволило нам ранее выдвинуть предположение, согласно которому ответная реакция мозгового вещества надпочечников на падение НА в головном мозгу характеризуется усилением не только секреции, но и синтеза гормона. Это предположение, противоречившее многочисленным данным литературы о нарушении резерпином синтеза КА в надпочечниках, подтверждено в опытах с применением ингибиторов синтеза КА. Показано, что сочетание резерпина с дисульфирамом, блокирующим β-гидроксилирование дофамина (ДА), сопровождается резким падением содержания А в надпочечниках, не наблюдающимся при раздельном применении

этих препаратов. Так как в условиях блокады синтеза А степень его уменьшения в надпочечниках отражает интенсивность секреции, полученные данные свидетельствуют о значительном увеличении секреции А после введения резерпина; сохранение при этом нормального уровня А в надпочечниках животных, получавших резерпин без сочетания с дисульфирамом, может быть обусловлено только таким же интенсивным увеличением синтеза гормона.

Применение ингибиторов ДА-β-оксидазы представляет также самостоятельный интерес при исследовании патохимической структуры депрессий и механизмов действия антидепрессантов. Показано, что дисульфирам и диэтилдитиокарбамат уже в малых дозах (соответственно 50 и 100 *мг/кг)* обладают выраженным центрально-нервным действием, нарушая формирование и воспроизведение условнооборонительной реакции избегания (исследования проведены совместно с Г. Х. Божко и В. С. Краевой). При увеличении дозы (до 100—200 *мг/кг*) наблюдается торможение спонтанной двигательной активности с элементами каталепсии, возникновение птоза и гипотермии, т. е. явления, характерные для либераторов типа резерпина и широко используемые в оценке «противорезерпинового» эффекта антидепрессантов. Особенностями действия ингибиторов ДА-β-оксидазы по сравнению с резерпином (четко определяющимися в опытах на крысах) являются значительно большая скорость возникновения и меньшая длительность изменений — с максимальным развитием к 30—120 *мин* при особой выраженности гипотермии. Введение ипразида за 24 часа до ингибиторов синтеза КА препятствует нарушениям условнооборонительного поведения, развитию гипокинезии и птоза, но только несколько уменьшает гипотермическое действие, в основном ускоряя этап нормализации; при введении за 3 часа ипразид не предупреждает гипокинезии и птоза и даже усиливает гипотермию. Сопоставление сходства и различий «противодисульфирамного» и «противорезерпинового» эффектов ИМАО представляется существенным при анализе их антидепрессивной активности. Быстрота возникновения центрально-нервных эффектов ингибиторов ДА-β-оксидазы, значительно опережающих изменения в содержании НА в мозгу, дает основание предполагать, что торможение синтеза оказывает влияние прежде всего на

состояние быстрообмениваемой фракции НА, незначительной по удельному весу в общих ресурсах НА, но обладающей высокой функциональной активностью. Применение ИМАО создает, вероятно, благоприятные условия для интенсивного пополнения этой фракции (при блокаде синтеза) за счет основных ресурсов НА. Этот аспект действия ИМАО как фактор, влияющий на компартментализацию обмена НА в головном мозгу, может иметь существенное значение в механизмах их центрально-нервной активности, особенно при нарушении процессов синтеза КА.

Представленные материалы в сопоставлении с данными литературы свидетельствуют о сложности и многообразии включения различных сторон обмена и функции КА в патохимическую структуру депрессивных состояний и биохимические основы антидепрессивного эффекта.

ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ И СОМАТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ У ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

П. В. Бирюкович, Е. А. Рушкевич, С. П. Зелинский, Л. С. Ушеренко, В. Н. Синицкий, Б. А. Запоточный, В. Н. Вашетко

Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР
(отдел патологии высшей нервной деятельности), Киев

На основании накопившегося опыта по применению антидепрессантов определился ряд общих клинических закономерностей. Укажем на некоторые из них.

Сокращение длительности приступа депрессии под влиянием антидепрессантов приводит к укорочению сроков ремиссии, вследствие чего нередко общее время болезненного состояния (при периодическом течении психоза) остается примерно таким же, как и до лечения антидепрессантами; в других случаях более легкое протекание приступа, благодаря положительному действию антидепрессанта, может оказаться длительнее, чем без его применения.

Под влиянием антидепрессантов утрируется циркулярность в проявлении психоза либо впервые возникает

противоположная фаза (при периодических формах депрессии и некоторых других ее вариантах).

Наиболее значительный терапевтический эффект обнаруживается при первичном применении того или иного антидепрессанта. Повторное (особенно многократное) применение того же препарата ведет к снижению или полной утрате его терапевтического действия; при замене одного антидепрессанта другим (в процессе лечения) терапевтическая активность последнего выражена меньше, чем без предварительного приема иных антидепрессантов.

Эти вопросы, как и многие другие, связанные с практикой лечения антидепрессантами (критерий выбора фармакологического препарата, дозировка, длительность применения и другое), нуждаются в изучении с точки зрения патофизиологического анализа, поскольку ограниченные возможности психопатологического метода не позволяют в данном случае решать лечебную задачу в целом. Разумеется, психопатологический анализ необходим как клиническая основа.

Наши данные в отношении выбора антидепрессантов показывают, что мелипрамин наиболее эффективен у больных с ярко выраженной психомоторной заторможенностью, у которых при исследовании до лечения обнаруживается значительный сдвиг в соотношении между основными нервными процессами в сторону торможения и снижения их подвижности; на ЭЭГ регистрируется генерализованный синхронный или гиперсинхронный альфа-ритм, уровень экскреции катехоламинов низкий (особенно норадреналина), снижена функциональная активность щитовидной железы, а функция коры надпочечников чаще повышена, симпатикотония на периферии выражена слабо. При аффективной депрессии наиболее активен триптизол, действие которого сказывается раньше всего в подавлении аффективного напряжения. У таких больных до лечения баланс основных нервных процессов в коре также сдвинут в сторону торможения, однако, в отличие от первых, у них доминирует по всей коре низкоамплитудная быстрая активность и отсутствует альфа-ритм, имеется гиперсимпатикотония в вегетативном статусе, сочетанная с резким увеличением экскреции катехоламинов и повышением функциональной активности коры надпочечников и щитовидной железы. Такое соотношение церебральных и

соматических (адаптативных) показателей свидетельствует о возбуждении в подкорке и преобладании эрготропной функции. При таких состояниях мелипрамин может усиливать аффективное напряжение, ухудшая клиническую картину.

Ипразид занимает как бы промежуточное (среднее) место: в одних случаях он оказывает положительное действие при депрессии с преобладанием психомоторной заторможенности и астено-депрессивных состояниях, в других — при некоторых вариантах аффективной депрессии.

Наиболее общей закономерностью в действии антидепрессантов на кортикальные процессы является ослабление торможения и повышение подвижности нервных процессов, причем такие изменения наступают независимо от терапевтического эффекта. В меньшей мере это относится к новерилу, который оказался малоэффективным антидепрессантом. При лечении триптизолом (обычно на максимальной дозе) вначале ослабление торможения обнаруживается в первой сигнальной системе, а во второй — несколько увеличивается сдвиг в сторону торможения, хотя функция анализа улучшается. В дальнейшем при благоприятном терапевтическом действии антидепрессантов показатели кортикальной деятельности нормализуются в обеих сигнальных системах еще больше — улучшаются анализ условных раздражителей (особенно словесных) и замыкательная функция коры. Следовательно, действие антидепрессантов не ограничивается первоначальным изменением соотношения между возбудительным и тормозным процессами, но приводит затем к улучшению аналитико-синтетической деятельности коры, на чем, по-видимому, и основано их антипсихотическое действие.

Большие различия в действии разных антидепрессантов сказываются на показателях, отражающих адаптационно-регуляторные процессы в соматической сфере, в частности — на экскреции катехоламинов, функциональной активности коры надпочечников и щитовидной железы.

Мелипрамин значительно стимулирует экскрецию норадреналина, повышает выделение предшественников (ДОФА и дофамина) и мало сказывается на ванилилминдальной кислоте; при высоком исходном уровне катехоламинов он оказывает нормализующий эффект.

По-видимому, мелипрамин способствует накоплению катехоламинов на периферии. Триптизол, наоборот, значительно снижает выделение адреналина и особенно норадреналина и повышает экскрецию ванилилминдальной кислоты, несколько повышается выделение предшественников; при низком исходном уровне катехоламинов триптизол слабо стимулирует их выделение. По-видимому, триптизол снижает синтез и увеличивает распад катехоламинов. Новерил, оказавшийся наименее эффективным антидепрессантом, резко угнетает выделение норадреналина, предшественников и снижает уровень ванилилминдальной кислоты, т. е. он как бы блокирует адренергическую функцию на периферии в целом. Ипразид преимущественно влияет на экскрецию адреналина и норадреналина, оказывая в процессе лечения больший нормализующий эффект: снижая экскрецию при высоком исходном уровне и повышая — при низком. При положительном терапевтическом эффекте независимо от применяемого препарата, достигается лишь относительная нормализация в экскреции катехоламинов.

Наиболее общим в действии всех антидепрессантов на функцию коры надпочечников является снижение экскреции 17-оксикортикостероидов, однако при низком исходном уровне они повышаются. В большей мере снижают экскрецию 17-ОКС мелипрамин и триптизол и наименеее — трансамин. При положительном терапевтическом эффекте достигается относительная нормализация и этой функции.

Если под влиянием антидепрессантов экскреция кортикостероидов и норадреналина неуклонно повышается, то следует ожидать перехода депрессии в манию.

Ипразид и мелипрамин оказывают влияние на функциональную активность щитовидной железы как в сторону стимуляции при явлениях гипофункции, так и угнетения — при гиперфункции. Ипразид оказывает большее стимулирующее действие.

Мелипрамин вызывает симпатические периферические эффекты, а ипразид приводит к ряду ваготонических эффектов и повышению анаболитических процессов.

При положительном терапевтическом эффекте как при лечении ипразидом, так и мелипрамином, в отличие от спонтанных ремиссий, не достигается нормализация в энергетическом обмене.

Таким образом, антидепрессанты оказывают нормализующее влияние на корковые процессы, они также способствуют нормализации эндокринно-вегетативных процессов, связанных с регулирующей функцией подкорки, и в наименьшей мере нормализуют более автономные — обменные процессы. Однако указанная нормализация, достигаемая при лечении антидепрессантами, характеризуется неустойчивостью, особенно в отношении функции подкорки.

Если рассматривать спонтанную обратимость приступов эндогенной депрессии, в частности при МДП, с точки зрения саморегуляции в организме больного, то следует думать, что антидепрессанты, хотя и оказывают положительное влияние на эти процессы, но не могут полностью это завершить. Отсюда можно понять сокращение сроков ремиссий при лечении антидепрессантами, поскольку с наступлением ремиссии не было полной нормализации в глубинных механизмах патологического процесса. Кроме того, антидепрессанты могут оказывать одностороннее влияние на процессы саморегуляции, что приводит к усилению тенденции в циркулярности проявления психоза.

По-видимому, одним из фармакологических свойств антидепрессантов является повышение адаптации к ним организма, что сказывается в снижении их терапевтической активности при повторных применениях.

АНТИДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ И ОБМЕН КАТЕХОЛАМИНОВ

Т. Д. Большакова, Ф. Б. Березин

Межклиническая гормональная лаборатория I ММИ и
Психиатрическая клиника имени С. С. Корсакова I ММИ

Получившая широкое распространение гипотеза Сигга (Sigg, 1959) о связи антидепрессивного эффекта препаратов группы имипрамина с их адреносенсибилизирующим эффектом была подкреплена многочисленными исследованиями, установившими влияние антидепрессантов на обмен катехоламинов и трактующими механизм такого влияния. Эта гипотеза импонирует хорошей согласованностью с физиологическими представлениями о функциях эрготропной и трофоторопной систем, одна-

ко не объясняет отсутствия антидепрессивного эффекта при применении целого ряда средств, адренопозитивное действие которых не вызывает сомнений. Постулирование необходимого сочетания в действии антидепрессантов адренопозитивного и адренонегативного действия (И. П. Лапин, 1966), возможно, позволяет объяснить этот факт, однако оставляет в стороне возможную специфичность изменений обмена катехоламинов под влиянием антидепрессантов. Кроме того, связь транквилизирующей составляющей действия антидепрессантов с адренонегативным эффектом, по-видимому, нуждается в дополнительном исследовании.

Методические трудности, возникающие при решении этих вопросов, связаны, с одной стороны, с видовыми различиями, обнаруживаемыми при экспериментальном изучении эффектов антидепрессантов на различных лабораторных животных, и, с другой стороны, в недостатке данных, позволяющих связать изменение содержания катехоламинов в биологических жидкостях, обнаруживаемое на клиническом материале при применении антидепрессантов, с их центральным влиянием. Первое обстоятельство затрудняет использование закономерностей, обнаруживаемых в эксперименте при непосредственном исследовании обмена катехоламинов в мозговой ткани, в трактовке полученного в клинике психотропного эффекта; второе делает проблематичной связь этого эффекта с наблюдаемыми изменениями периферического обмена катехоламинов. В известной мере трудности, связанные с этим вторым обстоятельством, могут быть разрешены путем адекватного выбора объекта клинического исследования. Таким объектом в наших исследованиях служили депрессивные состояния, связанные с поражением гипоталамических структур, играющих весьма важную роль в интеграции эмоционального поведения и в механизме действия психотропных средств. Установленные в предшествующих исследованиях закономерности формирования психопатологического синдрома при этих поражениях и достоверные изменения обмена катехоламинов при различных вариантах этих расстройств, очевидная связь указанных изменений с нарушением деятельности определенных церебральных структур, по-видимому, делают допустимым предположительное суждение о центральных механизмах.

На этой клинической модели сопоставлялись изме-

нения обмена катехоламинов, вызванные применением антидепрессантов с выраженным транквилизирующим эффектом (амитриптилин), транквилизаторов из группы производных бензодиазепина: хлордиазепоксида (элениума) и диазепама (седуксена) и одного из производных карболина, в действии которого сочетаются активирующей и антипсихотический эффект. Интенсивность процессов биосинтеза и метаболизма катехоламинов оценивалась по отношению каждого из исследуемых веществ к его биологическому предшественнику (по уровню суточной экскреции). Эти отношения свидетельствуют об изменениях физиологических соотношений и могут отражать однотипность или различие механизмов действия психотропных средств на обмен катехоламинов. При этом мы отдаем себе отчет, что суждение об изменениях биосинтеза катехоламинов по отношению $\frac{ДА}{Д}$ и $\frac{НА}{ДА}$ могут быть приняты только с известным допущением, так как физиологическая роль дофамина, как биологически активного вещества, а не только предшественника норадреналина, еще недостаточно изучена и изменения этих соотношений, может быть, отражают не только изменения в биосинетезе катехоламинов.

Проведенное таким образом исследование позволило установить, что в первый период терапии (1—3-й и 7—10-й день) изменения обмена катехоламинов при действии амитриптилина и названных транквилизаторов, в основном, совпадали. При исходном низком уровне экскреции норадреналина у больных с астенической и апатической депрессией наблюдалось повышение образования норадреналина из дофамина и замедление его метаболизма. У больных с тревожной депрессией при исходном высоком уровне содержания норадреналина изменения носили противоположный характер. Дальнейшее применение амитриптилина во всех случаях приводило к повышению уровня экскреции катехоламинов. При этом амитриптилин, в отличие от транквилизаторов, в значительно большей мере ускорял образование дофамина из ДОФА, а повышение уровня экскреции норадреналина сопровождалось увеличением скорости его метаболизма. Совпадение в первые дни терапии эффекта амитриптилина и транквилизаторов и дальнейшее различие в их действии могут свидетельствовать в пользу ранее высказанной гипотезы о возможности выделения

в действии психотропных средств относительно независимых быстрого (у амитриптилина — транквилизирующего) и медленного (у амитриптилина — антидепрессивного) компонентов. При этом транквилизирующий эффект, по-видимому, отличается двумя моментами:

1) в зависимости от исходного уровная обмена катехоламинов он может быть адренопозитивным или адренонегативным;

2) повышение образования катехоламинов сопровождается уменьшением метаболизма и идет главным образом за счет ускорения окисления дофамина. Дальнейшее изменение обмена катехоламинов под влиянием амитриптилина, как уже отмечалось, отличается появлением не свойственных транквилизаторам эффектов — повышением соотношения $\frac{ДА}{Д}$ и $\frac{ВМК}{А+НА}$, что свидетельствует об увеличении синтеза катехоламинов, главным образом, за счет ускорения декарбоксилирования ДОФА и одновременном ускорении метаболизма катехоламинов, однако эти эффекты не специфичны, они аналогичны эффектам, возникающим при применении упомянутого производного карболина, и коррелируют у последнего с его активирующим эффектом.

Таким образом, при описанном методе исследования не обнаруживается специфических для антидепрессантов эффектов. Целесообразно обсудить, насколько существенно, а может быть и достаточно, сочетание последовательности изменений обмена катехоламинов, совпадающих вначале с эффектом транквилизатора, а в дальнейшем с эффектом некоторых активирующих средств, для получения антидепрессивного эффекта.

СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ В ДЕЙСТВИИ ТИМОЛЕПТИКОВ И АНТИМАНИАКАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Г. Ф. Оксенкруг

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева (лаборатория психофармакологии)

В 1959 г. Сигг предположил, что механизм действия имипрамина и подобных ему препаратов заключается в сенсибилизации центральных адренореактивных структур

к норадреналину. В начале 60-х гг. в литературе утвердилась «катехоламиновая» гипотеза аффективных расстройств. Эта гипотеза способствовала тому, что большинство работ по биохимической психофармакологии было посвящено исследованию влияния антидепрессантов на обмен и эффекты норадреналина. Применяемые в настоящее время скрининговые тесты также отвечают, в основном, на вопрос, обладает ли данный препарат адренопозитивными свойствами или нет.

Однако некоторые данные, особенно появившиеся за последние годы, не могли быть объяснены с позиций катехоламиновой гипотезы. Так, Джермек подчеркивал, что при рассмотрении биохимического механизма антидепрессивного эффекта имипрамина почти не принимаются во внимание факты усиления трициклическими антидепрессантами серотонинергических процессов.

Факты об усилении имипрамином вегетативных эффектов серотонина, введенного непосредственно в лимбические структуры мозга кошки (И. П. Лапин, Л. Х. Алликметс, 1967) и о потенцировании имипрамином седативного эффекта резерпина у лягушки (И. П. Лапин, С. В. Осипова, Н. В. Ускова, 1968), а также ряд литературных данных (см. И. П. Лапин, Г. Ф. Оксенкруг, 1969) побудили нас более пристально исследовать влияние тимолептиков и антиманиакальных препаратов на обмен серотонина.

В наших опытах имипрамин (15 и 20 *мг/кг*), деметилимипрамин (20 *мг/кг*), амитриптилин (10 *мг/кг*) повышали содержание серотонина в мозгу крыс и мышей. Этот эффект в отношении имипрамина наблюдался ранее и другими авторами. Применение доз указанного порядка очень важно, так как в бо́льших дозах трициклические антидепрессанты оказывают уже аминазиноподобное действие, что затрудняет интерпретацию полученных данных.

Имипрамин не повышал активность 5-окситриптофандекарбоксилазы, что могло бы в какой-то степени объяснить повышение содержания серотонина под влиянием имипрамина. Нельзя исключить возможности торможения трициклическими антидепрессантами активности моноаминоксидазы. Хотя считается, что трициклические антидепрессанты не являются ингибиторами моноаминоксидазы, строгих доказательств этого положения нет. Особенно интересно было бы исследовать влия-

ние имипрамина на активность моноаминоксидазы, используя в качестве субстрата серотонин в свете гипотезы о «множественности» моноаминоксидаз (В. З. Горкин).

Далее опыты были продолжены на лягушке — виде, уникальном тем, что в мозгу у нее не обнаружен норадреналин, и взаимодействие препаратов с серотонинореактивными структурами можно исследовать в более «чистом» виде. На лягушке был описан феномен синергизма имипрамина и деметилимипрамина с резерпином (И. П. Лапин и соавт., 1968). Продолжение этих опытов с включением биохимических методик показало, что для проявления феномена синергизма трициклических антидепрессантов с резерпином необходимо не менее чем трехкратное повышение содержания серотонина в мозгу лягушек. Сами антидепрессанты не влияли на содержание серотонина в мозгу лягушек. Приведенные данные подтверждают предположение авторов о том, что механизм описанного феномена связан с центральным серотониносенсибилизирующим эффектом трициклических антидепрессантов.

Таким образом, трициклические антидепрессанты обнаруживали центральное серотонинопозитивное действие в опытах на мышах, крысах и лягушках.

Сравнение влияния нейролептиков, холинолитиков и антидепрессантов на центральные серотонинергические процессы показало, что центральный серотонинопозитивный эффект характерен именно для трициклических антидепрессантов.

Согласно литературным данным, два других основных вида терапии депрессивных психозов: электрошок и ингибиторы моноаминоксидазы — также повышают содержание серотонина в мозгу лабораторных животных.

Из антиманиакальных препаратов были исследованы литий, галоперидол, аминазин и антагонисты серотонина.

Все препараты противодействовали возбуждающим эффектам, вызываемым введением 5-окситриптофана, — непосредственного предшественника серотонина. Литий, галоперидол, аминазин и антагонисты серотонина угнетали феномен встряхиваний головы, обусловленный повышением содержания серотонина в мозгу. Литий и нейролептики не влияли на содержание серотонина, но снижали прирост содержания серотонина, вызываемый

введением 5-окситриптофана. Поскольку литий не тормозил активность 5-окситриптофандекарбоксилазы, но эффект его блокировался введением ниамида, можно заключить, что литий активирует катаболизм серотонина.

Таким образом, в противоположность тимолептикам, антиманиакальные препараты обнаруживали центральный серотонинонегативный эффект.

Для обсуждения роли серотонинергического компонента в механизме действия психотропных препаратов необходимо привести хотя бы некоторые литературные данные, касающиеся клиники аффективных расстройств.

Обмен серотонина при депрессивных состояниях снижен: депрессивные больные медленнее превращают 5-окситриптофан в серотонин; в мозгу депрессивных больных снижено содержание серотонина; концентрация 5-оксииндолилуксусной кислоты в ликворе больных ниже во время депрессивной фазы, чем во время маниакальной.

Заинтересованность серотонинергических процессов в патогенезе маниакально-депрессивного психоза подтверждается эффективностью нового вида терапии — препаратами из группы антагонистов серотонина — при маникально-депрессивном психозе.

Предшественники серотонина: триптофан и 5-окситриптофан — обладают избирательным тимолептическим эффектом при депрессии (улучшают настроение, но не влияют на двигательную активность).

В противоположность предшественникам серотонина препарат AW-151129, производное имидазо-хиназолина, исследованный Штилле, обладает активирующим и растормаживающим действием, но не влияет на настроение у депрессивных больных. По данным Штилле (Stille, 1968), этот препарат характеризуется фармакологической активностью, близкой к трициклическим антидепрессантам (по торможению спонтанной двигательной активности, антагонизму с тетрабеназином, потенцированию эффектов катехоламинов). Нами этот препарат был исследован на лягушках. В отличие от трициклических антидепрессантов, препарат AW-151129 не проявлял феномен синергизма с резерпином на лягушке. Таким образом, отсутствие у данного препарата тимолептического эффекта сочетается с отсутствием у него центрального серотонинопозитивного действия.

Сопоставление экспериментальных и клинических

данных позволяет предположить, что активация центральных серотонинергических процессов может быть ведущим фактором тимолептического эффекта трициклических антидепрессантов, ингибиторов моноаминоксидазы, электросудорожной терапии, аминокислот — предшественников серотонина. Соответственно антиманиакальный эффект лития, нейролептиков, антагонистов серотонина может опосредствоваться через торможение центральных серотонинергических процессов.

О ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ ТРИПТОФАНА В АНТИДЕПРЕССИВНОМ ЭФФЕКТЕ

М. Л. Самсонова

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева (лаборатория психофармакологии)

Предшественник серотонина аминокислота триптофан обладает антидепрессивным эффектом у больных с эндогенной депрессией. Лечебное действие триптофана или комбинации его с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) равноценно эффекту электросудорожной терапии. В отличие от других антидепрессантов, триптофан свойствен организму человека и животных, так как является продуктом нормального обмена веществ.

Несмотря на перспективность применения в психиатрической клинике триптофана, обладающего достаточно сильным антидепрессивным действием и низкой токсичностью, механизм антидепрессивного действия трипофана мало изучен.

Поскольку в организме триптофан является предшественником серотонина, понижение уровня которого может быть одной из непосредственных причин развития депрессии, можно предположить, что терапевтическая эффективность триптофана связана с нарушением его обмена при депрессии. Обмен триптофана в организме человека и животных протекает одновременно в нескольких направлениях: образование серотонина контролируется ферментом триптофангидроксилаза; часть триптофана за счет декарбоксилирования превращается в триптамин; наибольшая часть триптофана метаболизи-

руется по так называемому кинурениновому пути. Этот основной путь обмена начинается с окисления триптофана в формилкинуренин и далее в кинуренин под влиянием фермента триптофанпирролазы в печени. Кинуренин в дальнейшем превращается через целый ряд метаболитов в никотиновую кислоту. Активность триптофанпирролазы повышается под влиянием кортикостероидов. Повышение активности триптофанпирролазы приводит к усиленному образованию кинуренина из триптофана и к недостатку субстрата для синтеза серотонина. Согласно гипотезе И. П. Лапина и Г. Ф. Оксенкруга (1969), при депрессии происходит именно такое шунтирование обмена триптофана в сторону еще большего преобладания кинуренинового пути обмена. Это шунтирование может быть результатом активации триптофанпирролазы кортикостероидами, уровень которых у депрессивных больных повышен, что отражает состояние тревоги, напряжения, стресса. Такое нарушение обмена триптофана при депрессии может иметь, по крайней мере, два важных последствия: понижение уровня серотонина в мозгу и других тканях и повышение содержания кинуренина. Антидепрессивным действием будут, по-видимому, обладать препараты, компенсирующие утечку триптофана на кинурениновый путь. Можно предположить, что именно таков механизм действия триптофана, прием которого увеличивает количество субстрата для образования серотонина.

О судьбе триптофана в организме можно судить по результатам сравнения его превращений в кинуренин и серотонин, поэтому мы одновремено определяли активность триптофанпирролазы печени и уровень серотонина в мозгу. По нашим данным (М. Л. Самсонова, Г. Ф. Оксенкруг, 1970), внутрибрюшинное введение DL-триптофана в дозах 100—200 *мг/кг* вызывало повышение уровная серотонина в мозгу мышей на 129%. Активность триптофанпирролазы не изменялась при введении триптофана в этих дозах. С увеличением дозы триптофана активность фермента возрастает пропорционально введенной дозе триптофана, прирост же уровня серотонина в мозгу не только не возрастает, но становится даже меньше. 1000 *мг/кг* триптофана приводит к повышению активности триптофанпирролазы в 2—4 раза, содержание серотонина в мозгу не увеличивается. Таким образом, введение триптофана приводит к повы-

шению содержания серотонина в мозгу, но только до определенного уровня. Этот уровень регулируется триптофанпирролазой печени, окисляющей избыточные количества триптофана в кинуренин. Наибольший прирост серотонина достигается при введении сравнительно небольших доз триптофана, которые не активируют триптофанпирролазу. Исходя из этого, становится понятным наблюдение о том, что вызываемое триптофаном двигательное возбуждение (феномен встряхиваний головы) у мышей и крыс не возрастает с увеличением дозы триптофана. Неправильный подбор дозировок может быть причиной отсутствия лечебного эффекта триптофана, о котором сообщается в некоторых работах.

Поскольку триптофан потенцировал антидепрессивное действие различных ингибиторов МАО, нам представлялось интересным по-новому подойти к изучению механизма их эффектов в эксперименте на животных. Установлено, что различные ингибиторы МАО (фенелзин, ипрониазид, ниаламид и паргилин) в дозах, тормозящих активность МАО, не влияют на активность триптофанпирролазы печени крыс и мышей, но повышают уровень серотонина в мозгу примерно в 2 раза (за счет торможения его дезаминирования). Введение этих препаратов в сочетании с триптофаном приводило к значительно большему увеличению концентрации серотонина в мозгу, чем при введении одного триптофана или одного ингибитора МАО. При введении ингибиторов МАО в сочетании с большими дозами триптофана, активирующими триптофанпирролазу и не влияющими на уровень серотонина мозга, резко уменьшалась вызванная триптофаном индукция фермента, а содержание серотонина в мозгу повышалось в значительно большей степени, чем при введении одного ингибитора МАО. По-видимому, потенцирование ингибиторами МАО эффектов триптофана на животных (феномен встряхиваний головы), а также усиление ими антидепрессивного действия триптофана связано не только с торможением дезаминирования образующегося из триптофана серотонина, но и с уменьшением активности триптофанпирролазы, способной окислить большие количества триптофана.

Эти наблюдения ставят вопрос о перспективности изыскания избирательных ингибиторов триптофанпирролазы как средств, повышающих уровень серотонина в мозгу, и как вероятных антидепрессантов. Заслужи-

вает также изучения влияние сочетания триптофана и трициклических антидепрессантов на активность триптофанпирролазы и на уровень серотонина в мозгу.

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ИНГИБИТОРОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ (ИМАО) И ТИМОЛЕПТИКОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ И ЦЕНТРАЛЬНЫМИ СЕРОТОНИНОРЕАКТИВНЫМИ СТРУКТУРАМИ

А. П. Гилёв, В. М. Куриленко, Т. М. Высоковский, Т. В. Михайлова, З. П. Гуреева

Новокузнецкий НИХФИ (лаборатория фармакологии)

В докладе приведены данные о влиянии ИМАО (ипразид, бетамезид, ниаламид, трансамин и индопан) и трициклических антидепрессантов (имипрамин и хлорацизин) на серотонинореактивные структуры.

Показано, что ИМАО в большинстве случаев уменьшают периферические эффекты серотонина (5-ОТ). Препараты данной группы ослабляют влияние 5-ОТ на *D*-рецепторы легочных (ипразид, ниаламид, гармин, индопан) и коронарных сосудов (ипразид, бетамезид) у кошек. Кроме того, ИМАО блокируют действие 5-ОТ на *М*-структуры верхнего шейного ганглия у кошек (ипразид, бетамезид, трансамин, индопан). На *М*-структуры у мышей (диарея, вызванная 5-ОТ или 5-ОТФ) эти соединения не оказывают закономерного влияния. Антагонизм ИМАО с 5-ОТ в области периферических рецепторов не связан с антимоноаминоксидазными свойствами этих препаратов, а обусловлен их антисеротониновой активностью. Отсутствие потенцирующего действия ИМАО на периферические эффекты 5-ОТ объясняется, по-видимому, тем, что на периферии окисление 5-ОТ моноаминоксидазой не является, вероятно, основным путем его инактивации (Weissbach).

Центральные эффекты 5-ОТ, как правило, усиливаются ИМАО. Так, на фоне бетамезида и ипразида возрастает гипотермический эффект 5-ОТ и его влияние на двигательную активность. Кроме того, эти препараты, а также трансамин и индопан усиливают пролонгирую-

щее действие 5-ОТ на хлоралгидратовый сон и потенцируют судорожный эффект 5-ОТФ (head-twitches) в опытах на мышах. Ипразид и трансамин усиливают действие 5-ОТ на флексорный и язычно-челюстной рефлексы у кошек. Влияние 5-ОТ на прессорный каротидный рефлекс ипразид не изменяет, а трансамин даже уменьшает его. Таким образом, ИМАО в большинстве случаев потенцируют центральные эффекты 5-ОТ.

Трициклические антидепрессанты (имипрамин и хлорацизин) не изменяют действия 5-ОТ на *D*-рецепторы у мышей (экзофталм) и у кошек (легочная гипертензия). Оба препарата уменьшают влияние 5-ОТ на *М*-структуры верхнего шейного ганглия кошки, а при использовании в больших дозах предупреждают возбуждение *М*-структур (диарея, вызванная 5-ОТ или 5-ОТФ) у мышей.

Имипрамин и хлорацизин уменьшают судорожный эффект 5-ОТФ у крыс и мышей, а также снимают блокирующее действие 5-ОТФ на оборонительные условные рефлексы у крыс. Однако в опытах на кошках данные препараты не ослабляют, а, напротив, усиливают центральные эффекты 5-ОТФ — они увеличивают его способность подавлять язычно-челюстной рефлекс, вызывать рвоту и блокировать реакцию страха.

Нужно отметить, что характер взаимодействия тимолептиков с серотонинореактивными структурами определяется не только дозой этих препаратов, но и дозой 5-ОТ (5-ОТФ). Так, антагонизм с 5-ОТФ по тесту судорог на мышах можно выявить при использовании имипрамина и хлорацизина в высоких дозах (50 и 80 *мг/кг*, внутрибрюшинно), а 5-ОТФ — в средних (не выше 200 *мг/кг*). Кроме того, эффект антидепрессантов зависит от сроков исследования. Например, хлорацизин потенцирует влияние 5-ОТФ на язычно-челюстной рефлекс не раньше чем через 2 часа после введения. В некоторых случаях действие препарата проявляется лишь при условии его многократного применения. В частности, имипрамин при введении в течение 5 дней усиливал рвоту, вызываемую 5-ОТФ у кошек; суммарная доза (5 *мг/кг*), введенная однократно, оказалась неэффективной.

Следует также подчеркнуть, что характер действия антидепрессантов может быть различным в зависимости от вида животных — даже на сходные эмоциональные

реакции у кошек и крыс они влияют противоположно: у кошек они усиливают блокирующий эффект 5-ОТФ на реакцию страха, а у крыс — снимают аналогичное действие 5-ОТФ на условную оборонительную реакцию. Согласно результатам наших исследований, эти различия нельзя объяснить особенностями влияния препаратов на активность МАО у животных разных видов, так как в опытах in vivo они не тормозят разрушение 5-ОТ в мозгу кошек и крыс.

Прежде чем обсуждать полученные результаты, необходимо коротко охарактеризовать действие 5-ОТ на центральную нервную систему. Нами экспериментально показано, что у мелких лабораторных животных 5-ОТ уменьшает двигательную активность, нарушает координацию движений, повышает порог коразоловых судорог, снижает температуру тела, пролонгирует медикаментозный сон, увеличивает латентный период фенаминовой стереотипии и угнетает условнооборонительную реакцию. В опытах на кошках этот препарат блокирует реакцию страха, язычно-челюстной и прессорный каротидный рефлексы. Таким образом, 5-ОТ оказывает, в основном, депримирующее влияние на центральную нервную систему, хотя и может возбуждать определенные функциональные системы мозга (в частности, он активирует некоторые вегетативные функции у кошек). Предшественник 5-ОТ — 5-ОТФ обладает сходной активностью, но отличается способностью вызывать возбуждение у животных в первые 20—30 *мин* после введения. Однако этот факт не противоречит положению о депримирующей роли 5-ОТ, так как возбуждение, скорее всего, обусловлено увеличением свободных форм катехоламинов, возникающим под влиянием избытка 5-ОТФ (Carlsson с соавторами, Dlabac с соавторами, Aprison и Hingtgen) или действием 5-ОТ, образующегося из 5-ОТФ, на катехоламиновые рецепторы мозга (Costa с соавторами, Zichtensteiger с соавторами).

Отстаивая мнение о возбуждающем влиянии 5-ОТ, некоторые исследователи ссылаются на опыты с комбинированным введением ИМАО и 5-ОТФ, — в этом случае наблюдается отчетливое возбуждение. Действительно, в наших экспериментах ипразид, терсавид, индопан, трансамин извращают пролонгирующее действие 5-ОТФ на хлоралгидратовый сон, бетамезид извращает депримирующее влияние 5-ОТФ на температуру и двигательную

активность у мышей. Триптофан на фоне ипразида также вызывает возбуждение у крыс и значительное увеличение подвижности. Однако возбуждение животных при использовании такой комбинации вряд ли можно объяснить накоплением 5-ОТ, так как на эффекты самого амина ИМАО оказывают потенцирующее влияние. Об этом же свидетельствуют данные Гесса и Депфнера, которые не нашли корреляции между поведенческими эффектами и содержанием 5-ОТ в мозгу крыс, получивших триптофан и 5-ОТФ, изолированно и на фоне ИМАО. Возможно, что в указанном случае возбуждение обусловлено действием неизвестных метаболитов, образующихся в результате изменения обычного пути инактивации амина.

Таким образом, большинство фактов свидетельствует в пользу предположения о депримирующем влиянии 5-ОТ на центральную нервную систему.

В настоящее время трудно сказать, какое физиологическое значение имеет взаимодействие антидепрессантов с серотонином и в какой мере это взаимодействие определяет механизм их антидепрессивного эффекта в клинике. Во всяком случае, учитывая преобладающее значение депримирующих эффектов серотонина и различный характер влияния ИМАО и тимолептиков на его центральные реакции, вряд ли можно считать, что антидепрессивное действие данных препаратов обусловлено их синергизмом с 5-ОТ. Однако возможно, что для некоторых компонентов антидепрессивного эффекта имеет значение взаимодействие препаратов с центральными серотониновыми рецепторами.

О ДВОЙСТВЕННОМ ВЛИЯНИИ СЕРОТОНИНА НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ

И. В. Комиссаров, А. Н. Талалаенко, А. Г. Городник

Донецкий мединститут (кафедра фармакологии)

Терапевтический эффект трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы принято связывать с их вмешательством в обмен и функции катехоламинов мозга. Влияние указанных веществ на аптейк

норадреналина, прямое адреносенсибилизирующее действие имипрамина и родственных препаратов, стабилизация мозговых катехоламинов блокадой МАО, способность фенамина высвобождать депонированные амины,— всё это служит приемлемой основой для представлений о механизме антидепрессивного действия. При этом, однако, игнорируется тот факт, что сопоставление перечисленных свойств антидепрессантов и фенамина с их клиническими психотоническими и психоэретическими эффектами служит главным основанием для доказательства присущего норадреналину психотонизирующего действия.

Если исключить наблюдавшийся рядом авторов параллелизм между накоплением мозгового норадреналина и повышением психомоторной активности у некоторых видов животных, следует признать, что экспериментальные доказательства психотонизирующего действия отсутствуют. Прямые эксперименты скорее указывают на присущий этому амину депримирующий тип действия на мозговые структуры. Так, микроаппликация норадреналина в большинстве нейронов подавляет их спонтанную биоэлектрическую активность, а введение его в желудочки мозга вызывает ограничение подвижности, вялость, утрату двигательной инициативы, понижение мышечного тонуса, сон.

В опытах на кошках с вживленными канюлями мы также наблюдали, что введение в третий желудочек мозга адреналина и норадреналина (170 *мкг* основания) вызывает двигательное угнетение. Аналогичное влияние оказывает мезатон, но не изопропилнорадреналин, который даже в больших дозах не изменяет поведенческих реакций животных. Предварительное (за 20 *мин*) введение в желудочек мозга пропранолола не изменяет, но введение фентоламина и дигидроэрготамина почти вдвое укорачивает период моторного угнетения животных. По-видимому, двигательное угнетение, вызываемое внутрижелудочковой инъекцией норадреналина, реализуется через α-адренорецепторы, а β-рецепторы лишены функционального значения или отсутствуют.

Из этих наблюдений следует, что либо при внутрижелудочковом введении адренорецепторы, с участием которых осуществляется психотонизирующее влияние норадреналина, недоступны его воздействию, либо антидепрессивный эффект ингибиторов МАО и трициклических антидепрессантов реализуется не через посредство

норадреналина. Второе предположение нам кажется более вероятным, учитывая влияние микроаппликаций амина на биоэлектрическую активность нейронов мозга.

Серотонин может выступать в роли фактора, повышающего функциональную активность мозговых структур.

Введение этого амина в третий желудочек мозга кошек, как и введение норадреналина, вызывает угнетение животных. Этот эффект серотонина не изменяется предварительным внутрижелудочковым введением фентоламина и дигидроэрготамина, но извращается морфином. После внутрижелудочкового введения морфина в дозе 170 *мкг*, которая не вызывает видимых изменений в поведении животных, инъекция в желудочек серотонина вызывает беспокойство, оживление двигательной активности, настороженность; кошки громко мяукают, энергично двигают головой, ушами, хвостом. Эти данные получают удовлетворительное объяснение при допущении, что седативный эффект серотонина обусловлен его воздействием на *М*-серотониновые рецепторы, блокада которых морфином «проявляет» возбуждающее действие амина, реализующееся через *Д*-рецепторы. Эти факты интересно сопоставить с данными (Н. А. Круглов) о подавлении морфином некоторых видов внутрицентрального торможения.

Описанным двум типам влияния серотонина на поведение животных удается найти электроэнцефалографические эквиваленты. Микроинъекция (0,005 *мл* 1,6%-ного раствора) серотонина в дорзальный гиппокамп крыс вызывает депрессию ЭКоГ: амплитуда колебаний биопотенциалов уменьшается без существенных изменений частоты. Через 25—30 *мин* после микроинъекции морфина (0,005 *мл* 0,06—1,5%-ных растворов), когда собственный эффект морфина исчезает и ЭКоГ нормализуется, влияние серотонина проявляется высокочастотным ритмом на ЭКГ и частыми всплесками веретен.

Неясным остается вопрос о том, насколько «возбуждающее» действие серотонина равноценно тому влиянию, которое составляет «тимолептический», «тимоэретический» компонент в действии антидепрессантов, ибо возбуждение от серотонина, вызываемое в эксперименте при блокаде *М*-серотониновых рецепторов морфином, время от времени сменяется периодами (10—12 *мин*) гипокинетической ригидности: животные, находившиеся

в движении, замирают, их реакции на внешние раздражители (кличку, звук метронома, болевое раздражение) ослаблены или отсутствуют; кошки приседают на лапы, пристально всматриваются в одну точку или минутами стоят неподвижно перед предметами, препятствующими их движению.

Весьма сходная картина наблюдалась у кошек при внутрижелудочковом введении 3,4-диметоксифенилэтиламина, который расценивается в качестве галлюциногена (Smythies, Friedhoff). В дополнение к описанной картине 3,4-ДМФЭА вызывал также феномен восковидной гибкости. Характерно, что дигидроэрготамин, предварительно инъецированный в желудочек мозга, полностью устранял психомоторное возбуждение, вызванное 3,4-ДМФЭА, но не гипокинезию. В этих условиях у кошек снижалась двигательная инициатива, развивалась малоподвижность, хотя способность к передвижению и мышечный тонус сохранялись, а реакции на внешние раздражители были хорошо выражены.

ВОЗМОЖНОЕ УЧАСТИЕ МОЗГОВЫХ СТРУКТУР В АНТИДЕПРЕССИВНОМ ЭФФЕКТЕ

О РОЛИ МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА В ДЕЙСТВИИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Л. Х. Алликметс

Тартуский университет (центральная медицинская научно-исследовательская лаборатория)

Активная природа психической депрессии и важное значение транквилизирующего действия антидепрессантов подчеркивались, в основном, некоторыми психиатрами — клиническими психофармакологами и почти игнорировались биохимическими фармакологами. В экспериментальных исследованиях основное внимание почти всегда уделялось выяснению стимулирующих, психоэнергизирующих свойств антидепрессантов. В настоящем сообщении делается попытка привлечь внимание к проблеме нарушения лимбико-гипоталамического функционального равновесия при психической депрессии и особенно к данным, свидетельствующим о патологическом повышении активности миндалевидного комплекса (МК) при развитии депрессивного синдрома (Ю. М. Саарма, Л. Х. Алликметс, 1966; Horovitz, 1966, 1967; И. П. Лапин, Л. Х. Алликметс, 1967, 1968; Л. Х. Алликметс, 1968).

В основу настоящей гипотезы могут лечь результаты нейрофизиологического, клинического и психофармакологического исследований. Экспериментальными нейрофизиологическими исследованиями на различных видах животных выяснено, что при стимуляции дорсальной и кортикомедиальной части МК наблюдаются симптомы активации: повышение артериального давления, ЭКоГ-активация, агрессивно-оборонительные реакции, агрессивная вокализация у кошек, повышение уровня кортикостероидов в крови и т. п. Эти же симптомы можно вызвать и микроинъекцией ацетилхолина или карбохолина в миндалину. При раздражении базолатеральной

группы ядер миндалевидного комплекса наблюдаются противоположные реакции: понижение артериального давления, ЭЭГ-синхронизация, саливация, понижение уровня кортикостероидов в крови. На основании наших опытов по химической стимуляции миндалины (Л. Х. Алликметс, В. А. Вахинг, 1969) было предположено, что ее базолатеральная группа ядер связана с серотонинергическими процессами, а кортикомедиальная группа — с холинергической системой медиации.

Клинически симптоматика депрессивных состояний не исчерпывается одними лишь проявлениями угнетения или снижения функции. Так, наряду с понижением настроения у депрессивных больных отмечается чувство тревоги, страх, бессонница, вегетативные и гормональные симптомы стресса (мидриаз, тахикардия, сухость во рту, повышение кровяного давления и уровня катехоламинов и кетостероидов в крови) (Ю. Л. Нуллер, 1965, 1967; Lehmann, 1966).

По данным Rubin и Mandell (1966), при депрессивных состояниях выделение с мочой 17-оксикортикостероидов идет параллельно тяжести депрессивного синдрома. При активном лечении депрессии эти изменения возвращаются к нормальному уровню вместе с улучшением настроения. Следовательно, депрессивное настроение и стимуляция системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники развиваются одновременно как результат патологического повышения активности мозговых центров отрицательных эмоций. Наблюдения больных с опухолями в базально-медиальных отделах темпоральной доли также свидетельствуют о том, что психическая депрессия развивается вследствие патологического повышения активности системы отрицательных эмоций и что при этом существенную роль играет миндалевидный комплекс. По данным Н. А. Бакшеевой и сотр. (1968), а также Н. Н. Брагиной и Т. А. Доброхотовой (1968), у больных с опухолями в базально-медиальных отделах темпоральной доли отмечались нарушения эмоциональной сферы с преобладанием отрицательных эмоций: чувство страха, тоски, тревожного напряжения и др. Депрессивный фон настроения с тревогой или без ажитации был характерен и для больных с аффективными расстройствами на базе эпилептических поражений в гиппокампе и миндалине (Л. П. Лобова, Т. А. Доброхотова, 1968; В. М. Угрюмов, С. С. Калинер, 1968).

В наших психофармакологических исследованиях было выяснено, что чувствительность МК несколько выше к угнетающему действию трициклических антидепрессантов, чем к такому же эффекту нейролептиков. Это выражалось в следующих эффектах:

1. При системном введении (внутривенно на кроликах, внутримышечно на кошках, внутрибрюшинно на обезьянах) антидепрессантов имипрамина и амитриптилина в миндалине повышаются пороги электрораздражения для вызывания эмоционально-аффективных реакций.

2. При локальном введении антидепрессантов в миндалину (продолжительная микроинъекция на обезьянах) значительно подавляется возбудимость этой структуры и наблюдается успокоение животного.

3. Имипрамин и амитриптилин сильнее промазина и амизила угнетают активацию поведения и агрессивно-оборонительные реакции, вызванные микроинъекцией ацетилхолина в миндалину кошек. В отличие от нейролептиков имипрамин потенцирует вегетативные эффекты серотонина, введенного в МК.

4. При двустороннем разрушении МК у крыс усиливается стимулирующее и ослабляется транквилизирующее действие трициклических антидепрессантов на поведение животных. Следовательно, миндалина играет существенную роль в угнетающем действии антидепрессантов на поведение, особенно на эмоциональные реакции отрицательного характера (агрессивно-оборонительные реакции). В опытах Horovitz и сотр. (1966) также было показано угнетающее действие трициклических антидепрессантов на агрессивность крыс, спонтанно нападающих на мышей. Эта направленная агрессивность опосредствуется через центромедиальную часть миндалины (Karli, Vergnes, 1964, 1965).

Исходя из этих экспериментальных и клинических данных, можно выдвинуть гипотезу, что для антидепрессивного эффекта трициклических соединений весьма существенным является подавление активности нейрональной системы отрицательных эмоций на уровне миндалевидного комплекса, активность которого при депрессивном синдроме повышена. Это действие антидепрессантов имипрамина и амитриптилина основывается как на холинолитическом, так и на серотониносенсибилизирующем эффектах. Именно этот последний, цент-

ральный серотониносенсибилизирующий эффект отсутствует не только у нейролептиков, но и у малых транквилизаторов и переходных препаратов (хлордиазепоксид, хлорпротиксен, левомепромазин), чем они и отличаются от истинных трициклических антидепрессантов. Как было предположено И. П. Лапиным и Г. Ф. Оксенкругом (1969), слабость серотонинергических процессов в миндалине может быть причиной развития депрессивной симптоматики.

АНТИДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ КАК РЕЗУЛЬТАТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ С ТОРМОЗНЫМИ И ОБЛЕГЧАЮЩИМИ СИСТЕМАМИ МОЗГА

А. В. Вальдман, М. М. Козловская

I Медицинский институт им. акад. И. П. Павлова
(кафедра фармакологии), Ленинград

Экспериментальное изучение антидепрессивных средств развивается, главным образом, по пути накопления и систематизации фактов о медиаторном спектре действия этих соединений. Однако проблема антидепрессантов (АД) не может изучаться в отрыве от субстрата ц. н. с. и нейрофармакологических механизмов развития депрессивных состояний. Неизбежно встанет вопрос о локализации нейрохимических сдвигов, вызываемых АД. Ни адренопозитивные, ни антирезерпиновые или холинолитические свойства сами по себе не являются определяющими для развития антидепрессивного действия. Для изучения и отбора эффективных АД используются разнообразные модели, основанные на сходстве нарушений медиаторных механизмов, однако ни одна из них не является строго специфичной именно для АД. Нейрофизиологические модели депрессивных состояний для изучения АД используются крайне редко.

Депрессивные состояния — как полиэтиологические заболевания могут быть вызваны поражением ряда функциональных систем головного мозга, что нашло отражение в разных патогенетических теориях развития депрессий.

Известно, что в ц. н. с. человека и животных могут быть выделены две функционально различные системы, связанные с множеством структурных элементов мозга. Одна из них осуществляет тормозные, а другая облегчающие влияния. Изменение баланса между ними (сдвиг интрацентральных отношений), независимо от причины, может привести к развитию депрессивных состояний. Отсюда — возникает принципиальная возможность моделирования таких состояний путем направленного экспериментального воздействия на отдельные звенья этих сбалансированных систем.

Среди нервных структур, имеющих непосредственное отношение к мотивационно-эмоциональному возбуждению, особое место занимает лимбическая система (архипалеокортекс и подкорковые образования — миндалина и гипоталамус). Электрическое раздражение грушевидной доли, базолатеральной зоны миндалины вызывает общее торможение, активирует психо-нервный комплекс неприятного чувства, страха. Снижение активности дорзомедиальных отделов миндалины снижает настроение. Многочисленные клинические данные свидетельствуют, что в период развития депрессивных состояний возникают глубокие нарушения функционирования гипоталамуса, проявляющиеся сдвигами моторно-вегетативных и эндокринных функций, сопутствующих депрессии.

Разнообразие типов депрессий как по проявлению, так и по этиологии очень велико, однако в принципиальном отношении они могут быть сведены к двум основным типам: депрессии с преобладанием эффектов торможения (угнетение эмоциональности, моторики, снижение симпатического тонуса) — типа астено-депрессивного синдрома и депрессий с преобладанием напряжения, ступора, тревоги, повышения симпатического тонуса (тревожно-депрессивный синдром). Испытание и экспериментальное изучение АД требует поэтому не только биохимических, но и нейрофизиологических моделей, по возможности приближающихся по симптоматике к тому или иному типу депрессий.

Нам удалось получить в эксперименте на кроликах состояние дозированной, повторяемой депрессии методом электрической стимуляции различных областей септальной зоны, входящей, как известно, в группу тормозных структур мозга. При этом стимуляцией ростро-медиальных отделов септум можно было моделировать депрес-

сию с преобладанием эффектов угнетения эмоциональной, моторной и вегетативной сферы, тогда как стимуляция вентро-латеральных отделов сопровождалась состоянием напряжения, ступора, страха, повышенной возбудимостью.

Из литературных данных известно, что именно через септум у животных осуществляются многочисленные проекции лимбических структур (миндалина, гиппокамп), архи- и палиокортекса. Эфферентные волокна диагонального пучка осуществляют связь септальных ядер с гиппокампальной, пириформной, передними отделами амигдалярной зоны коры. Через гипоталамические, интраламинарные и передние таламические ядра перегородка связана с поясной извилиной, пресубикулум, пириформной, экторинальной, ретросплениальной корой, а также с ростральными отделами новой коры. Таким образом, перегородка благодаря своим обширным связям и проекциям включается в систему «эмоционального круга» Пейпеза.

Сама перегородка неоднородна в морфологическом и функциональном отношениях. Часть ядер (медиальная зона) состоит из нейронов «ретикулярного типа», эфферентные проекции которых включаются в систему «эмоционального круга». Другая часть (латеральная зона) — состоит из нейронов «стриарного типа», имеющих мощные связи со стриопаллидарной системой, хабенулярными ядрами и, в меньшей степени, с палеокортексом.

В наших опытах у кроликов стимуляция ядер медиальной септальной зоны сопровождалась снижением эмоциональной реактивности на окружающую обстановку и провоцирующие стимулы, развитием покорности, вялой заторможенности, снижением мышечного тонуса. Реакция сопровождалась также урежением дыхания, падением артериального давления, замедлением пульса. На этом сниженном эмоциональном фоне не развивалась агрессивно-оборонительная реакция, вызванная раздражением перивентрикулярных ядер гипоталамуса, что, наряду с другими симптомами, указывает на значительное снижение возбудимости гипоталамуса. При стимуляции латеральных отделов перегородки кролик замирал в позе напряжения и тревоги, развивалось ступорозное состояние, повышалась реактивность на внешние стимулы, а по прекращении раздражения развивалось следовое возбуждение, агрессивность.

Имипрамин в малых дозах ослабляет тормозные проявления, связанные со стимуляцией медиальных отделов перегородки, ослабляет септо-гипоталамические тормозные влияния и повышает эмоциональность и моторику при стимуляции заднего гипоталамуса. В больших дозах имипрамин вызывает седативный эффект и резко угнетает возбудимость гипоталамуса.

Кофеин уменьшает тормозящие проявления, связанные со стимуляцией перегородки, но не влияет на возбудимость гипоталамуса.

Фенамин понижает порог гипоталамической реакции, резко повышает эмоциональную реактивность, но мало изменяет септальное торможение.

Центральные холинолитики (амизил, метамизил, скополамин) в малых дозах усиливают тормозящее влияние медиальных отделов перегородки, одновременно подавляя реакцию напряжения, связанную с латеральными отделами септум. Гипоталамические эмоциональные реакции при этом угнетаются, а моторика облегчается. Большие дозы снимают тормозящие эффекты медиальных отделов перегородки, но одновременно сильно подавляют эмоциональные проявления гипоталамических реакций.

Нейролептики (аминазин, галоперидол) снижают реакцию напряжения, вызванную стимуляцией латеральной септальной зоны, снижают возбудимость гипоталамуса и усиливают тормозящие влияния медиальных отделов перегородки.

Таким образом, на экспериментальной модели депрессивной реакции было обнаружено, что из всех изученных классов психотропных средств только представитель АД — имипрамин — обладает в малых дозах одновременно угнетающим действием на тормозные проявления лимбической системы, осуществляемые через медиальную септальную область, и облегчающим влиянием на гипоталамические субстраты (уровень) интеграции эмоционально-аффективного поведения. Очевидно, такое сочетание фармакологического спектра действия и является определяющим для развития тимолептического эффекта.

Кофеин устраняет тормозные эффекты лимбической системы (без влияния на возбудимость субстратов заднего гипоталамуса), фенамин повышает возбудимость заднего гипоталамуса (без снятия тормозных влияний

медиальной септальной зоны). Однако сами по себе, в расчленном виде эти эффекты недостаточны для проявления АД свойств в клинических условиях, хотя оба препарата уменьшают отдельные формы угнетения ц. н. с.

В отношении депрессий с явлениями напряжения (стимуляция латеральных отделов септума) оказались наиболее активными нейролептики (особенно галоперидол) и центральные холинолитики, в действии которых сочетается способность угнетать эффекты раздражения латеральных зон перегородки, усиливать тормозящие влияния медиальной септальной зоны и снижать возбудимость заднего гипоталамуса.

Различная направленность действия двух групп психотропных средств по их нейрофармакологическому эффекту хорошо коррелирует с их психотерапевтической потенцией при разных формах депрессий.

Таким образом, разработанная модель изучения различных типов депрессивных состояний позволяет выявить принципиальную направленность действия отдельных АД на тормозные и облегчающие системы мозга и подтверждает важность исследования проблемы АД в плане их влияния на баланс тормозных и облегчающих систем мозга в разных их звеньях.

Требует дальнейшего изучения вопрос, с какими нейрохимическими механизмами связан эффект имипрамина. Сравнение его действия с фенамином позволяет принять, что адреносенсибилизирующие свойства могут лежать в основе способности имипрамина повышать возбудимость гипоталамического уровня регуляции эмоциональности. Однако различное с фенамином действие имипрамина на тормозные эффекты медиальной перегородки не может, очевидно, быть, объяснено таким образом.

Неясно, имеет ли значение холинолитическая активность для проявления антагонистического влияния в отношении тормозных эффектов лимбической системы, так как оно проявляется только от больших доз холинолитиков.

Как центральные адрено-(аминазин, галоперидол), так и холинолитики (амизил, скополамин) подавляют реакцию напряжения, связанную с активацией латеральной септальной зоны. Это затрудняет непосредственное

объяснение медиаторных механизмов развития такого типа депрессии.

В дальнейшем необходимо более точное определение топографии действия изученных веществ: связано ли их влияние на септальные и гипоталамические реакции с прямым воздействием на эти структуры или же наблюдаемые эффекты обусловлены действием и на другие звенья тормозных и облегчающих систем мозга.

Приведенные данные свидетельствуют о перспективности изучения проблемы АД не только в плане исследования медиаторных механизмов, но и определения нейрофизиологических принципов и топографической направленности их действия.

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА ДИ- И МЕЗЕНЦЕФАЛЬНЫЕ ЦЕНТРЫ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ЭМОЦИЙ

В. А. Вахинг, Л. С. Мехилане, Л. Х. Алликметс

Тартуский университет (центральная медицинская научно-исследовательская лаборатория)

В целях выяснения специфического нейрохимического субстрата регуляции эмоционально-эффективных поведенческих проявлений на ди- и мезенцефальном уровне и для исследования действия психотропных веществ на эти эффекторные зоны эмоций, нами был применен метод электрической и химической стимуляции одной и той же точки мозга кошек в условиях свободного поведения. В этих опытах было выяснено, что отрицательные эмоциональные реакции агрессивно-оборонительного характера (агрессивная вокализация, атака на другую кошку, пилоэрекция, расширение зрачков и т. д.) при химической стимуляции перивентрикулярного и переднего гипоталамуса, покрышки среднего мозга и центрального серого вещества наблюдались исключительно после введения ацетилхолина, а не серотонина, норадреналина или фенамина (В. А. Вахинг, Л. Х. Алликметс, 1968, 1970). Агрессивно-оборонительные реакции, вы-

званные электрораздражением этих зон гипоталамуса и среднего мозга, были спровоцированы вновь введением в эти точки раздражения только ацетилхолина, а не моноаминов. Следовательно, можно заключить, что нейрохимическая триггерная система агрессивно-оборонительных реакций в эффекторных центрах ди- и мезенцефалона является холинергичной. Об этом свидетельствуют также наши фармакологические данные (табл.): 1) реакция агрессивности, вызванная ацетилхолином, усиливается антихолинестеразными веществами (физостигмин) и подавляется *М*-холинолитиками (амизил); 2) антагонисты адренергических и серотонинергических процессов в мозгу (БОЛ, фентоламин и др.) не влияют на поведенческие эффекты микроинъекции ацетилхолина в гипоталамус (см. таблицу).

В силу того, что основой психической депрессии, по всей вероятности, является гиперактивация соответствующих центров отрицательных эмоций в мозгу (И. П. Лапин, Л. Х. Алликметс, 1967, 1968; Л. Х. Алликметс, 1968), нам представлялось необходимым сравнительное исследование действия трициклических антидепрессантов и нейролептиков на эффекторные центры отрицательных эмоций на ди- и мезенцефальном уровнях. Основные результаты о влиянии психотропных веществ на эмоциональные реакции, вызванные микроинъекцией ацетилхолина в гипоталамическую область, коротко приведены в таблице. Было выяснено, что среди различных трициклических соединений наиболее выраженным антагонистическим действием по отношению к холинергической агрессии обладал имипрамин. При применении равных доз препаратов (3,0 *мг/кг*) угнетающий эффект антидепрессанта тримепримина был слабым. У нейролептиков хлорпромазина и трифлуоперазина угнетающий эффект на эмоциональные реакции отсутствовал, хотя они сильно подавляли ориентировочно-двигательную активность кошек, вызванную электрическим или химическим раздражением гипоталамуса. «Переходные препараты» левомепромазин и хлорпротиксен, которые в психиатрической клинике оказывают как антипсихотическое, так и антидепрессивное действие, подобно антидепрессантам в дозе 3 *мг/кг,* значительно угнетали продолжительность эмоционально-аффективных реакций, вызванных микроинъекцией ацетилхолина в гипоталамус (таблица).

Практически такие же закономерности наблюдались

Таблица

Влияние фармакологических веществ спустя 45 *мин* после внутримышечного введения на продолжительность эмоционально-аффективных реакций, вызванных микроинъекцией ацетилхолина (200 *мкг*) в перивентрикулярную часть гипоталамуса кошки

Вещество	Дозы *мг/кг*	Количество опытов	Продолжительность контрольной реакции	Продолжительность реакции после введения вещества
Физостигмин	0,15	5	65 ± 8	184 ± 22
Амизил	1,0	9	95 ± 6	32 ± 7
Дифацил	3,0	5	62 ± 12	70 ± 16
БОЛ	3.0	8	115 ± 14	107 ± 13
Фентоламин	3,0	9	67 ± 5	54 ± 7
Имипрамин	1,0	4	70	0
	3,0—5,0	7	80 ± 9	0
Тримепримин	3,0	7	116 ± 22	91 ± 13
Левомепромазин	1,0	7	93 ± 13	97 ± 16
	3,0	5	88 ± 25	26 ± 11
Хлорпротиксен	3,0	6	96 ± 18	30 ± 15
Хлорпромазин	3,0	10	39 ± 8	27 ± 12
Трифлуоперазин	3,0	10	86 ± 12	84 ± 14

в действии психотропных веществ на эмоциональные реакции, вызванные микроинъекцией ацетилхолина в средний мозг. Продолжительность аффективных проявлений в данном случае укорачивалась после предварительной внутримышечной инъекции антидепрессантов имипрамина, тримепримина и левомепромазина в дозе 3 *мг/кг* и практически не изменялась после введения такой же дозы специфических нейролептиков галоперидола и три-

флуоперазина. Как было выяснено в результате наших параллельных исследований с электростимуляцией этих эффекторных центров отрицательных эмоций на ди- и мезенцефальном уровнях у кошек и обезьян, в данном случае транквилизирующий эффект переходных препаратов левомепромазина и хлорпротиксена, а также промазина был сильнее эффекта трициклических антидепрессантов имипрамина, амитриптилина и тримепримина.

Следовательно, блокада холинергической агрессии является специфическим свойством трициклических антидепрессантов, и эти данные свидетельствуют в пользу важного значения транквилизирующего эффекта в антидепрессивном действии психотропных соединений. Транквилизирующий эффект антидепрессантов наблюдается без сопутствующего угнетающего действия на ориентировочно-двигательную активность.

ДЕЙСТВИЕ АМИНАЗИНА И ИМИПРАМИНА НА ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ КОШЕК

В. Б. Слёзин

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева (отделение нейрофизиологии)

Как известно, психотропные средства аминазин и имипрамин (тофранил) обладают способностью менять эмоциональный фон пациента, ради чего в основном они и используются. В связи с этим в наших опытах механизм действия препаратов изучался по их влиянию на эмоциональные реакции животных. Удалось получить реакции, имитирующие ярость, страх, побежку, ярость без агрессивного компонента. Воздействие препаратов на эти реакции определяло качественную сторону их действия.

Количественная сторона воздействия определялась с помощью метода самораздражения отрицательных структур по Вилькинсону (1963), с некоторой нашей модификацией. Сущность метода состояла в том, что животное, нажимая на диск, получало то пищу, то электростимул в исследуемую структуру мозга. Частота и

общее число нажатий определяли степень негативности структуры и изменения, вызванные под действием исследуемых средств.

Препараты вводились в малых (до 1 *мг/кг*), средних (до 10 *мг/кг*) и больших (12—21 *мг/кг*) дозах. В первом случае наблюдался слабый специфический эффект, во втором — оптимальное специфическое действие, в третьем обычно животное затормаживалось. Малые дозы аминазина уменьшали эмоциональные реакции в 60% случаев, а при средних дозах более чем в половине случаев эмоциональные реакции вообще исчезали, большие же дозы усиливали его тормозящее действие. Следует отметить, что на чисто двигательные реакции, лишенные эмоциональной окраски, действие аминазина было гораздо менее выразительным. Эти реакции ослаблялись не более чем в одном случае из десяти. Такое расхождение в действии аминазина (а также имипрамина) на двигательные и эмоциональные реакции приводило к некоторой неточности в выводах при качественном визуальном наблюдении. Введение количественного метода оценки результатов исследований исключало эту неточность. И, действительно, если при визуальном наблюдении в ряде случаев действие аминазина не обнаруживалось, так как, по-видимому, двигательная реакция принималась за эмоциональную, то при методе самораздражения действие аминазина на эти реакции обнаруживалось более четко.

Аминазин уменьшал негативность и тем самым увеличивал число нажатий при стимуляции всех точек мозга, дававших в наших опытах отрицательное подкрепление (гипоталамус, гиппокамп, миндалина). Следует отметить, что в малых и, особенно, в средних дозах аминазин снижал или полностью снимал отрицательную эмоциональную реакцию и животное, ранее отказывавшееся нажимать педаль из-за отрицательной стимуляции, вновь начинало нажатия. Вследствие подавления отрицательных реакций аминазином кошка нажимала педаль близкое число раз как при стимуляции структур, так и без таковой.

Имипрамин, в противоположность аминазину, в малых и средних дозах или усиливал эмоциональные реакции (40—50% случаев), или оставлял их без изменений (30—50% случаев); ослабление реакций наблюдалось в средних дозах (10—12% случаев). В больших дозах

имипрамин в основном тормозил эмоциональные реакции. Полученные данные были подтверждены методом самораздражения (Ф. А. Левтова, В. Б. Слёзин, 1968а).

Таким образом, аминазин и имипрамин действуют на отрицательные реакции кошек в противоположном направлении. Следует отметить, что, по данным Стейна (1962), имипрамин усиливает также и положительные реакции, т. е. можно говорить об усилении имипрамином эмоциональных реакций вообще.

В настоящее время существуют предположения, что аминазин действует в основном на ретикулярную формацию среднего мозга (П. К. Анохин, 1958), а имипрамин — на миндалины (Horovitz, 1965), на гипоталамус (Stein, 1966) или на оба образования сразу (Л. Х. Алликметс, И. П. Лапин, 1967). Предположение относительно действия аминазина нашло косвенное подтверждение в полученных данных, за что говорит однообразное действие аминазина на реакции от всех исследуемых структур, это позволяет предположить подавление препаратом какого-то энергетического центра, стимулирующего эмоции, возможно, в ретикулярной формации.

Исходя из наших опытов, нельзя сказать, на какую или на какие конкретные структуры действует имипрамин, однако то, что он действует как минимум на две структуры одновременно, можно сказать со значительной долей уверенности. Во-первых, имипрамин весьма дифференцированно влиял на характер эмоциональных реакций, полученных при стимуляции. Так, в одной из точек переднего подбугорья и перегородки отрицательные эмоциональные реакции наблюдались только после введения имипрамина, а в других областях такой преформации не наблюдалось. Далее, стимулирующий эффект имипрамина был различным в разных точках мозга. И, наконец, разрушение миндалин в обоих полушариях не меняло характер действия имипрамина на реакции от других структур, хотя степень этого действия менялась.

Как известно, миндалины оказывают модулирующее действие на отрицательные реакции, поэтому, воздействуя на эту структуру, имипрамин может влиять на отрицательные реакции, однако усиление препаратом положительных реакций и усиление отрицательных при разрушенной миндалине можно объяснить только действием на еще одну структуру, скорее всего гипоталамус

или ретикулярную формацию. Возможность действия имипрамина на отрицательные реакции при разрушенных миндалинах подтверждается также в опытах с получением неврозоподобного состояния посредством длительной стимуляции отрицательных структур. Подобное состояние легко вызывалось у интактных животных, а у амигдалектомированных только после введения имипрамина (Ф. А. Левтова, В. Б. Слёзин, 1968б).

Итак, основываясь на проведенных опытах, можно сделать следующие выводы: аминазин и имипрамин оказывают противоположное действие на эмоциональные реакции при средних дозировках, имипрамин имеет более широкий спектр действия, чем аминазин, воздействуя на целый ряд структур мозга.

НЕКОТОРЫЕ ЧЕРТЫ НЕЙРОДИНАМИКИ ИМИЗИНА

Н. И. Николаева и А. А. Кожин

Ростовский государственный медицинский институт
(кафедра фармакологии)

В настоящее время мы располагаем довольно значительным фактическим материалом, полученным при изучении центрального действия таких веществ, как снотворные средства (Чжан-Фань, 1962—1968), кофеин (Г. М. Бондарева, 1967), морфин (Л. В. Поддубная, 1964), аминазин (Н. Н. Каркищенко, 1965—1969), трифтазин (Е. А. Абульфат, 1967—1969) и имизин (Кожин, 1967—1969, Н. Н. Каркищенко, 1968, 1969).

Наряду с общепринятыми методиками (регистрация суммарной ЭЭГ, регистрация ЭЭГ из различных отделов мозга через хронически вживленные электроды, регистрация вызванных форм активности и пр.), мы широко пользовались методикой определения возбудимости мозговых структур по порогам их прямого электрического раздражения через имплантированные в мозг электроды. (Н. И. Николаева, 1953).

Вопреки мнению некоторых зарубежных авторов (B. L. Baxter, 1968) о том, что пороги прямого электрического раздражения мозговых образований не могут

быть использованы для оценки действия лекарственных веществ на мозг на том основании, что пределы колебаний пороговых величин под влиянием изучаемых препаратов не превышают таковые в контрольных опытах с применением плацебо, мы смогли показать, что при соблюдении определенного режима раздражения мозга, этот показатель является весьма чутким и значительно более надежным, чем электроэнцефалограмма.

В работе польских авторов, посвященной сравнительному изучению транквилизаторов (Hano et el, 1965), где делается попытка отыскания наиболее адекватных тестов для изучения нейротропных средств, говорится, между прочим, что имипрамин в опытах на животных ведет себя как нейролептик, в то время как в клинике проявляет свойства антидепрессанта. Использование нашего теста (изменения порогов прямого электрического раздражения подэлектродных мозговых образований) под влиянием нейротропных средств, в том числе и имизина, открывает возможности видеть совсем иную картину мозаики возбужденных и заторможенных структур под влиянием этого вещества по сравнению с картиной, регистрируемой при действии нейроплегических средств (аминазин, трифтазин).

Это является основанием для того, чтобы предложить наш тест для оценки принадлежности новых психотропных средств к группе нейроплегиков или антидепрессантов.

Нейродинамические особенности имизина заключаются в следующем. Доза в 2 *мг/кг* в опытах на животных (кошки с электродами, вживленными в области неокортекса, стриопаллидума, специфические и неспецифические ядра зрительных бугров, ядра миндалины, ядра переднего и заднего гипоталамуса, области среднемозговой ретикулярной формации) вызывает значительное повышение возбудимости в ядрах заднего гипоталамуса, в то время как аминазин и трифтазин во всех дозах депримируют этот отдел мозга. Такого же характера антагонизм обнаруживается на мезенцефалической ретикулярной формации. При действии имизина всегда отмечается наличие фазного эффекта, в данном случае после короткой фазы снижения возбудимости наступает выраженное и длительное ее повышение. Вещества нейроплегического действия всегда вызывают депримирующий эффект в области ретикулярной формации среднего мозга.

В области миндалевидных ядер (медиальная группа) в противоположность активации, наблюдавшейся при действии аминазина, отмечается стойкое и выраженное угнетение.

Одновременная регистрация возбудимости в области медиальных ядер таламуса и двигательной зоне коры больших полушарий обнаруживает весьма своеобразную картину, которую никогда нельзя наблюдать при действии других нейро- и психотропных средств: в первый час после введения имизина и в коре и в медиальных ядрах зрительных бугров наблюдается снижение возбудимости (пороги прямого электрического раздражения этих структур под влиянием вещества заметно увеличиваются), на ЭЭГ отмечаются медленные высокоамплитудные волны. С начала второго часа возбудимость коркового отдела начинает неуклонно повышаться и к шестому часу она оказывается вдвое более высокой, чем в исходном состоянии. В медиальных ядрах таламуса возбудимость продолжает падать и к концу шестого часа после введения имизина уменьшается более чем в два раза по сравнению с исходной величиной.

В образованиях стриопаллидарной системы отмечаются явления угнетения в бледном шаре (транквилизаторы, в особенности трифтазин, активируют это образование) и некоторая активация в области хвостатого ядра. Возможно, что в этих эффектах имизина кроется объяснение его антипаркинсонических свойств.

Большие дозы имизина (100 *мг/кг*) вызывают изменения в функциональном состоянии мозговых структур, весьма сходные с действием транквилизаторов. В случае действия этой дозы возникает состояние угнетения в тех структурах, которые активировались при действии дозы в 2 *мг/кг*.

Таким образом, влияние имизина на центральную нервную систему в первую очередь определяется дозой вещества: только при адекватных дозах (2 *мг/кг*) наблюдается активирующее действие на ряде важнейших структур мозга, при действии более высоких доз в них развивается состояние угнетения, подобно тому, как это имеет место при действии нейроплегических средств.

ВОПРОСЫ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Н. Н. Каркищенко

Ростовский государственный медицинский институт
(кафедра фармакологии)

Одной из характерных тенденций, прослеживающихся в нейрофармакологических исследованиях последних лет, является стремление к сочетанному изучению механизмов действия самых различных фармакологических агентов. Эта тенденция во многом определяется запросами современной клинической практики. Общепринятая схема классического фармакологического эксперимента связана с необходимостью стабилизации большинства переменных факторов, что ведет к снижению информационной ценности эксперимента. Ввиду этого, нами предпринята попытка ведения активного эксперимента, который планировался как факторный, полностью рандомизированный (Н. Н. Каркищенко, 1969).

Исследование проводилось на кошках с множественными хронически имплантированными в мозг электродами. В качестве электрофизиологических тестов нами избраны реакции активации и следования в ЭКоГ моторной, зрительной и соматосенсорных зонах неокортекса при электрической стимуляции ядер неспецифического таламуса, заднего гипоталамуса, прозрачной перегородки, латеральной преоптической зоны, передних и базальных ядер миндалевидного комплекса и поясной извилины. Нами изучалось действие 5 *мг/кг* аминазина, мелипрамина и пропазина при раздельном или совместном их применении.

По полученным данным осуществлялся общий дисперсионный анализ для 2^2—2^3-факторных экспериментов, заключавшийся в нахождении средних значений квадратов межблочной дисперсии и дисперсии между способами воздействия. По результатам остаточной дисперсии устанавливался уровень значимости и границы доверительного интервала.

Р е з у л ь т а т ы и с с л е д о в а н и я. Имеющаяся в настоящее время весьма обширная литература, посвященная электроэнцефалографическому изучению психотропных средств, позволяет говорить об аминазине и про-

пазине как средствах, синхронизирующих спонтанную ЭЭГ. О мелипрамине (имизине) можно говорить, что в одни периоды своего действия он вызывает синхронизацию ЭЭГ, в другие — ее десинхронизацию. Нам не известны работы, которые бы освещали эффекты сочетанного применения аминазина — мелипрамина, мелипрамина — пропазина и т. д.

В течение первых 2—4 часов совместного действия аминазина и мелипрамина в дозах 5 *мг/кг* обнаруживается активация спонтанной ЭЭГ, на фоне которой периодически появляются разряды веретенообразных ритмов, с частотой 8—14 *кол/сек* и амплитудой 50—100 *мкв*. Эти веретенообразные разряды, следующие с интервалом в несколько секунд, до некоторой степени напоминают ЭЭГ-картину неглубокого сна. Через 5—6 часов после введения аминазина и мелипрамина — основной фон — бета-ритм, с нерегулярными высокоамплитудными разрядами.

Стимуляция заднего ядра гипоталамуса серией прямоугольных импульсов, с частотой 100 *имп/сек* (0,5 *мсек*) вызывает реакцию активации в разных зонах неокортекса, с преимущественной выраженностью ответов в соматосенсорной коре. Введение в разных опытах аминазина и мелипрамина вызывает соответственно повышение порога ответа на 4 *в* и его снижение на 1,5 *в*. Совместное применение аминазина и мелипрамина вызывает резкое повышение порога ответа в ЭКоГ на 7,5 *в*. Аналогичные изменения обнаруживаются и при стимуляции других отделов мозга, ответственных за активацию неокортекса.

Аминазин в наших опытах незначительно повышал во все периоды своего действия пороги реакции следования в ЭКоГ при раздражении ретикулярного ядра таламуса, тогда как мелипрамин или несколько повышал порог этой реакции в первые часы своего действия, или, что для него более характерно, существенно снижал ее пороги в ЭКоГ. Аминазин с мелипрамином вызывают очень резкое повышение порогов реакции следования, достигающих по абсолютным значениям 14 *в* и более.

Аминазин отчетливо повышал пороги ответов в ЭКоГ при стимуляции ядер прозрачной перегородки и переднего гипоталамуса, тогда как мелипрамин заметно снижал пороги ответов в ЭКоГ при стимуляции указанных зон (более выраженно в области прозрачной перегород-

ки). Сочетанное применение аминазина и мелипрамина вызывает резкое повышение порогов ответов в ЭКоГ при стимуляции ядер прозрачной перегородки. В ядрах заднего гипоталамуса и латеральной преоптической зоне наряду с периодами значительного повышения порогов, наличествовали фазы некоторого снижения порогов ЭКоГ-ответов. Следует отметить, что изменения пороговых значений ЭКоГ-ответов как для каждого препарата, так и для их комбинации весьма неравнозначно распределялись во времени.

Характеризуя взаимодействия мелипрамина и пропазина, следует указать на их существенное отличие от таковых, описанных в отношении аминазина и мелипрамина. Эти отличия заключаются в том, что при стимуляции большинства структур мозга в условиях сочетанного действия мелипрамина и пропазина наблюдается как бы «уравновешивание» эффектов каждого препарата. Пороги ЭКоГ-ответов в условиях комбинированного применения препаратов, как правило, мало отличались от исходных значений. Исключение составляет поясная извилина, в которой отмечалось положительное взаимодействие мелипрамина и пропазина, причем усиливались эффекты последнего.

Обсуждение и выводы. Сравнивая изменения ЭКоГ-ответов в моторной, зрительной и соматосенсорной зонах коры после раздельного и совместного введения исследуемых препаратов, следует указать на их максимальную выраженность и четкость проявлений в соматосенсорной коре. В силу своего месторасположения, а также благодаря имеющимся анатомофункциональным связям, соматосенсорная область коры играет, по-видимому, особую интегрирующую и координирующую роль для многих субкортикальных структур и систем, в особенности не связанных с реализацией анализаторных функций. В пользу этого говорят многочисленные данные как анатомического, так и физиологического плана, указывающие на обширные связи этой области с лимбической системой, мезо- и диэнцефалической ретикулярной формацией. Полученные нами данные позволяют отметить, что аминазин блокирует восходящие влияния на соматосенсорную кору ретикулярного ядра таламуса, области прозрачной перегородки, переднего и заднего гипоталамуса, мелипрамин их облегчает, а сочетанное

их применение резко блокирует восходящие влияния указанных структур.

Использование дисперсионного анализа позволило выявить положительное взаимодействие аминазина и мелипрамина в ретикулярном ядре таламуса, заднем гипоталамусе и области прозрачной перегородки и отрицательное взаимодействие их в переднем гипоталамусе. Взаимодействие мелипрамина и пропазина в ядрах прозрачной перегородки и миндалевидного комплекса отрицательно; положительное же взаимодействие этих веществ в поясной извилине незначимо отличается от нуля. Таким образом, в случае сочетанного применения аминазина и мелипрамина в значительной мере усиливаются (потенцируются) эффекты именно аминазина. При комбинированном применении мелипрамина и пропазина их эффекты часто взаимно ослабляются. Несмотря на очевидность этих фактов, их соотнесение требует постановки дополнительных экспериментов. Заслуживает внимания при дальнейшем изучении и полученный при внутриблочном анализе факт неравнозначного влияния аминазина, мелипрамина и пропазина на различные структуры при их раздельном и сочетанном применении.

Касаясь преимуществ факторного эксперимента при комбинированном изучении лекарственных веществ, можно отметить:

1. большую эффективность по сравнению с экспериментами, строящимися на фиксации ряда переменных факторов;

2. при вычислении влияния каждого фактора используются все данные серии экспериментов;

3. собирается некоторая информация относительно возможных взаимодействий двух или нескольких изучаемых фармакологических агентов.

ВЛИЯНИЕ ФЕНАМИНА И АМИНАЗИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКОЕ ТОРМОЖЕНИЕ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ ХВОСТАТОГО ЯДРА

Э. Б. Арушанян, Б. А. Толпышев

Читинский мединститут (электрофизиологическая лаборатория)

Под влиянием фенамина у различных животных возникают своеобразные нарушения поведения в виде стереотипных движений (Е. Л. Щелкунов, 1964; Randrup, Munkvad, 1967), которые используют как тесты для оценки антидепрессантов (Е. Л. Щелкунов, 1964, 1966, 1968). Возможной причиной этого феномена служит изменение активности полосатого тела, поскольку его деструкция предупреждает развитие стереотипии (Randrup Munkvad, 1965; Herman, 1966; Fog, 1967). Ведущим компонентом стриатума, тесно связанным с регуляцией поведения, является хвостатое ядро. Исходя из сказанного, целью настоящего исследования послужило изучение действия фенамина и аминазина на одну из тормозных поведенческих реакций, вызываемую раздражением данной структуры.

Выполнено 92 опыта на 8 ненаркотизированных, свободно передвигающихся кошках. Предварительно в хвостатое ядро вживляли биполярные нихромовые электроды в соответствии с координатами атласа Джаспера и Айджмон Марсана (1961). Через несколько дней после операции животное брали в опыт, который проводили в специально оборудованной камере, не стесняющей движений. Хвостатое ядро раздражали прямоугольными импульсами (частота 2—30 *имп/сек,* длительность 0,5 *мсек,* продолжительность раздражения 10 *сек*). Исследованные вещества вводили внутрибрюшинно. Полученные результаты подвергнуты вариационной статистической обработке.

Редкая (частотой 2—10 *имп/сек*) стимуляция головки хвостатого ядра вызывала у кошек, так называемую, реакцию задержки. Она проявлялась в блокировании спонтанных и вызванных движений, купировании агрессивности. Животное застывало в той позе, в которой его застигло раздражение. При этом глаза были открыты, мышечный тонус сохранен, но реакция на зрительные или

слуховые стимулы подавлена. С повышением ритма стимуляции (до 30 *имп/сек*) задержка сменялась циркулярной реакцией в виде поворота головы, а затем и туловища в сторону, противоположную раздражению.

Фенамин исследован в дозах 0,25—5 *мг/кг*. Первые отчетливые изменения в поведении наблюдались после инъекции 0,5 *мг/кг* вещества: животное настороженно ходило по камере, совершая беспокойные движения хвостом, обнюхивало пол и стены. При увеличении дозировки (до 1 *мг/кг*) возбуждение усиливалось, одновременно возникала тенденция к повторению движений. Кошка перемещалась из угла в угол либо, остановившись в одном месте, переступала с лапы на лапу. У сидящего животного отмечались маятникообразные покачивания корпусом из стороны в сторону. Это сопровождалось характерными вегетативными сдвигами. В дальнейшем (после введения 2—5 *мг/кг* фенамина) указанные явления нарастали, стереотипность движений становилась более выраженной.

Поскольку порог реакции задержки был неодинаковым при разных частотах стимуляции хвостатого ядра (с учащением он снижался), эффект фенамина оценивали при 2,5 и 10 *имп/сек*. Оказалось, что с появлением первых признаков стереотипии происходило одновременное увеличение порога каудатной реакции. После дозы 1 *мг/кг* повышение, правда, не было статистически значимым, однако от 2 *мг/кг* становилось полностью достоверным. Самое существенное возрастание порога отмечено в случае раздражения мозга с частотой 2 *имп/сек*. В среднем порог повысился на 2 *в* при 2 *мг/кг* и на 4 *в* при 5 *мг/кг* фенамина.

Указанные результаты получены лишь в тех экспериментах, когда тест-реакцией являлась остановка целенаправленных передвижений животного по камере. Если же объектом служила задержка в момент приседания, то порог реакции, напротив, несколько снижался, по-видимому, в связи с тем, что в состоянии стереотипии кошка легче занимала фиксированную позу. Учитывая неадекватность подобной модели, эти данные мы не принимали в расчет.

Под влиянием аминазина (0,5—2 *мг/кг*) животные становились вялыми, склонными к дремоте. При 2 *мг/кг* обнаружено уменьшение ответов на внешние стимулы, ограничение подвижности.

Реакцию задержки аминазин, в отличие от фенамина, заметно усиливал. Это проявлялось в статистически достоверном снижении порога уже от 1 *мг/кг* аминазина. Выраженность эффекта тем значительнее, чем ниже была исходная частота стимуляции хвостатого ядра. В случае введения аминазина на фоне фенамина действие последнего отчетливо устранялось, исчезала также и вызываемая фенамином стереотипия.

Полученные данные свидетельствуют о том, что фенаминовая стереотипия у кошек сопровождается ослаблением тормозной функции хвостатого ядра в форме повышения порога реакции задержки. Аминазин оказывает противоположное действие. Как известно, неостриатум служит источником преимущественно тормозных влияний в отношении моторики (Хоудс и др., 1951). Разрушение хвостатого ядра вызывает двигательную гиперактивность, стереотипные перемещения животных в камере (Б. Н. Клосовский и Н. С. Волжина, 1956; Davis, 1957, 1958). В связи с этим представляется вероятным, что одной из причин усиления локомоции, стереотипных движений после введения фенамина служит нарушение тормозных механизмов хвостатого ядра.

С другой стороны, весьма возможно привлечение указанного эффекта для реализации антидепрессивного действия фенамина. Наблюдения последних лет позволяют рассматривать хвостатое ядро в качестве важного модулятора не только двигательных, но и сложных поведенческих актов. Оно, в частности, обеспечивает различного рода тормозной контроль над поведением у высших животных (Delgado, 1964; Rosvold, 1968). Сопоставление этих и полученных нами фактов говорит в пользу мнения Блума и Джеирмена (1968), которые склонны трактовать поведенческую стимуляцию, вызываемую фенамином, как следствие своеобразного растормаживания.

Анализ литературного материала, наши эксперименты с аминазином, а также некоторые предварительные наблюдения, сделанные при изучении чувствительности каудатной задержки к α- и β-адренолитикам, дают основания предположить, что действие фенамина определяется усилением передачи возбуждения в дофаминергических синапсах хвостатого ядра.

ВЛИЯНИЕ АЗАФЕНА НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Л. Ф. Рощина

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (ВНИХФИ) им. С. Орджоникидзе (лаборатория фармакологии), Москва

Представления об адренергических механизмах действия трициклических антидепрессантов дают основание считать, что под влиянием этих психотропных средств должны происходить изменения в различных физиологических реакциях, вызванных адренергическими веществами.

Нами изучено влияние нового антидепрессанта азафена (дигидрохлорид 2- (4-метилпиперазинил-1)-10-метил-3, 4-диазафеноксазина), полученного во ВНИХФИ, на электрофизиологический эффект фенамина, а также действие самого азафена на биоэлектрическую активность различных областей головного мозга у экспериментальных животных.

Исследования проводили в острых опытах на ненаркотизированных, обездвиженных диплацином кошках и кроликах в условиях искусственного дыхания. Биопотенциалы отводили биполярно от сенсомоторной и зрительной областей коры мозга, гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга.

Азафен вводили в вену в дозах от 1 до 20 *мг/кг*. При исследовании взаимодействия азафена с фенамином первый применяли в дозах 1—5 *мг/кг*, фенамин — в дозах 0,5—1 *мг/кг*. Исследования проводили сравнительно с имизином.

Показано, что азафен в первые 1—1,5 часа после введения вызывает полифазные изменения ЭЭГ коры, гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга, когда участки активации чередуются с колебаниями биопотенциалов, характерными для контрольного фона, а затем регистрируется непрерывная активация в коре головного мозга, правильный регулярный ритм, частотой 5—7 *кол/сек* в ретикулярной формации среднего мозга и «тета»-подобная активность в гиппокампе: синусоидальные регулярные волны частотой 4—6 *кол/сек*, амплитудой 150—200 *мв* с наслоенными на них быстрыми осцилляциями. Под влиянием азафена улучшается реакция пе-

рестройки коркового ритма на световую фотостимуляцию, снижаются пороги реакции активации при электрическом раздражении седалищного нерва и ретикулярной формации среднего мозга.

В отличие от азафена имизин вызывает преобладание на ЭЭГ медленной высокоамплитудной активности с подавлением реакции «усвоения» и повышением порогов реакции активации при ноцицептивном раздражении и электростимуляции ретикулярной мезенцефалической формации, что соответствует большинству известных литературных данных (Bradley и Key; Monnier и Krupp; Sigg; Машковский с соавт. и др.). Однако в литературе имеются сведения о стимулирующем влиянии имипрамина на ЭЭГ (Himwich с соавт.; Madia и Mirabile), свидетельствующие о сходстве последнего с действием азафена.

Азафен вызывает снижение порога судорожной активности гиппокампа при его электрической стимуляции и удлинение продолжительности следовых разрядов последействия. В некоторых опытах азафен вызывает самопроизвольное развитие судорожной активности в гиппокампе и коре головного мозга. По влиянию на лимбическую систему азафен напоминает имипрамин, который, согласно данным Himwich'а с соавт.; Crepax'а с соавт., стимулирует лимбическую систему, а в исследованиях Van Metter'а; Stille и Sayers'а вызывает, как и азафен, появление судорожной активности в коре головного мозга и гиппокампе.

Одной из особенностей действия имипрамина, подтверждающей участие в механизме его антидепрессивного эффекта адренергических структур, является его способность усиливать центральные эффекты фенамина.

Нами исследовано влияние на ЭЭГ кошек и кроликов малых доз фенамина (0,5—1 *мг/кг*), которые сами по себе не вызывают существенных изменений биоэлектрической активности, на фоне предварительно введенного азафена. Показано, что после предварительной (за 30 *мин*) инъекции азафена в большинстве опытов (в 16 из 22) введение фенамина вызывает четкую непрерывную активацию или преобладание участков активации, изредка прерываемых колебаниями биопотенциалов более редкого ритма. Способность азафена усиливать центральное действие фенамина показана нами также в

опытах по изучению условных электрооборонительных рефлексов избегания у крыс.

Способность азафена, так же как и имизина, усиливать электрофизиологические и другие центральные эффекты фенамина подтверждает представление о центральном адреносенсибилизирующем механизме антидепрессивного действия имипрамина и других трициклических антидепрессантов (Sigg; Stein и Seifter и др.).

Адренопозитивное действие азафена позволяет думать, что в развитии центральных эффектов препарата и в механизме его антидепрессивного действия определенное значение имеет его влияние на адренергические структуры мозга.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

ПСИХ
ДЕПРЕССИ
К ФАРМ

Ленинградски
институт им.

«Психофар
ризуется про
и новых нейр
ди большого
можно улови
направления

В отноше
жается в отк
ного действи
Напротив, те
лептиками со
ностью.

Большая
для современ

Синтез но
давна традиц

Одно из эт
тов узконапра
начальником
ипразид.

Другая сер
тики, которые

Антидепре
обеих групп
следующий п
этого типа мо
всяком случае

ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ И ТРЕБОВАНИЯ К ФАРМАКОЛОГИИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Т. Я. Хвиливицкий

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева (отделение фармакологического исследования и лечения психозов)

«Психофармакологическая современность» характеризуется продолжающимся ростом синтеза все новых и новых нейропсихотропных средств. Вместе с тем среди большого многообразия выпускаемых препаратов можно уловить некоторые основные тенденции в выборе направления их действия.

В отношении нейролептиков эта тенденция выражается в отказе от поисков новых препаратов глобального действия типа аминазина или даже галоперидола. Напротив, терапевтический арсенал пополняется нейролептиками со все более и более узконаправленной активностью.

Большая дифференциация активности характерна и для современных антидепрессантов.

Синтез новых антидепрессантов, как известно, издавна традиционно развивался в трех направлениях:

Одно из этих направлений — создание антидепрессантов узконаправленного энергизирующего действия. Родоначальником этой группы является, как известно, ипразид.

Другая серия — антидепрессанты собственно тимолептики, которые берут свое начало от имипрамина.

Антидепрессивная активность головных препаратов обеих групп была обнаружена в общем случайно. Последующий поиск антидепрессивно-активных препаратов этого типа можно рассматривать как традиционный, во всяком случае до известного времени.

Однако с определенного момента поиски новых препаратов стали развиваться под более непосредственным влиянием «клинического заказа» (Lehman, Kielholz, Weitbrecht и др.), который, в частности, требовал создания специальных лекарственных средств для лечения не только классических меланхолических, но также тревожных депрессий. «Главным» препаратом этой третьей категории антидепрессантов широкого спектра действия является, как известно, амитриптилин.

Важно отметить, что изучением механизма действия такого классического тимолептика, как имипрамин, было установлено (Kielholz, И. П. Лапин), что его эффект складывается из двух компонентов: собственно антидепрессивного и транквилизирующего (их соотношение определяется дозой).

Таким образом, фактически принципиально различны по своей «психопатологической тропности» антидепрессанты узконаправленного действия — ингибиторы МАО и хлорацизин, с одной стороны, и тимолептики, антидепрессанты широкого спектра действия, или антидепрессанты-анксиолитики — с другой. К этим последним следует относить не только амитриптилин и сходные с ним препараты, но фактически и имипрамин.

Включение в терапевтический арсенал новых антидепрессантов позволило клиницистам детально изучить их «психопатологическую тропность», создав ряд демонстративных схем для применения тех или иных препаратов при различных депрессивных синдромах (Kielholz, Ю. Л. Нуллер и др.).

Вместе с тем, опираясь на эти данные, а также наш и нашего коллектива опыт клинико-фармакологических исследований (И. Н. Михаленко, Ю. Л. Нуллер, О. Ф. Ерышев) и результаты лечебного применения разнообразных антидепрессантов, мы можем объективно характеризовать эффективность различных средств, используемых для лечения депрессий. В этой связи следует прежде всего оценить адекватность тех направлений, в русле которых осуществляют свои поиски химики-синтетики и фармакологи, снабжающие клиницистов новыми препаратами.

Таким образом, первым следует поставить вопрос о принципиальной адекватности поисков новых лечебных агентов, опирающихся на отмеченные выше психопатологические особенности депрессивных синдромов (син-

дромы — анергический, меланхолический и анксиозно-депрессивный). На этот вопрос мы можем дать безусловно положительный ответ, поскольку мировой опыт лечения этих депрессивных состояний подтвердил необходимость использования трех типов препаратов: антидепрессантов узконаправленного действия, антидепрессантов—анксиолитиков и антидепрессантов типа имипрамина, занимающих промежуточное положение.

Следующий вопрос, который при этом возникает: нужны ли готовые антидепрессанты комбинированного «мозаичного» действия или следует синтезировать преимущественно препараты с узконаправленной активностью, например: энергизаторы, антитоскливые, антистра́ховые, эйфоризаторы — с тем, чтобы сам врач мог сочетать эти лекарства в тех или иных соотношениях, которые диктуются индивидуальными особенностями психопатологической структуры конкретного больного. Нам кажется, что наличие такого набора помогло бы выбрать лекарственное средство или компановать их сочетания, наиболее адекватные лечебным задачам.

Однако в лечебном арсенале психиатра должны сохраниться и готовые препараты «мозаичного» действия, назначение которых не требует очень тонкого психопатологического анализа и большого психофармакологического опыта.

Вместе с тем современные исследования динамики депрессивных состояний и особенно изучение терапевтической чувствительности их начальных этапов, как мы полагаем, должно направить поиски новых антидепрессантов и по несколько иному руслу.

Наши исследования обнаружили, что дебюты депрессивных состояний, особенно возникающих в начале заболевания, часто протекают в форме так называемых висцеральных эквивалентов депрессий или анергических (астенических) депрессий. Лишь в последующем течении фазы или приступа болезни эта неспецифическая симптоматика преобразуется и приобретает формы, характерные для того или иного типа депрессивного состояния (синдромы: меланхолический, меланхолически-тревожный, анксиозно-меланхолический и т. п.).

Опыт показывает, что начальные неспецифические (висцеральные, анергические) этапы депрессивных фаз обнаруживают терапевтическую чувствительность к широкому кругу лечебных агентов, которые мало- или

вовсе не эффективны на этапах развернутых депрессий. Больные на этих начальных этапах успешно лечатся не только энергизаторами (например: хлорацизином, ипразидом, нуредалом), но и мелипрамином, а также малыми транквилизаторами. Эти состояния поддаются лечению и такими средствами, как гематопорфирин, и предложенным нами для таких целей уроглюком или мочевиной.

Такая неспецифическая терапевтическая чувствительность указывает на то, что основой этого типа (или этапа) депрессивных фаз еще является какое-то общебиологическое патогенетическое звено, на которое можно воздействовать и с помощью средств, повышающих общий биологический тонус (энергизаторы, гематопорфирин), и посредством соединений, очевидно, влияющих на водный и минеральный обмен (литий, уроглюк), и антистрессорными препаратами (малые транквилизаторы).

Имея в виду этот опыт, можно рекомендовать фармакологам, возможно в содружестве с биохимиками, поиски биологически активных (и собственно активирующих) средств широкого профиля. Они, несомненно, найдут применение не только для лечения аффективных психозов.

Анализируя действие современных антидепрессантов, нельзя не прийти к заключению, что их конечный тимолептический эффект конструируется не только из перестройки эфферентных функций, но включают и афферентные эффекты. Последнее подтверждается, в частности, нарастающим числом статей об использовании аналгетического действия ниамида, мелипрамина, меллерила, сообщениями наших сотрудников (Л. Р. Каплан, С. И. Бейдер) об успешном применении хлорацизина для лечения болевых синдромов периферического происхождения.

Таким образом, синтез, фармакологическое изучение и включение в лечебную практику антидепрессантов с указанными свойствами также является весьма желательным.

Но очевидно, что периферия является не только ареной, на которой развертываются эффекты антидепрессантов. Есть много оснований считать, что воздействие на нервно-гуморальную периферию может стать и исходным пунктом для осуществления косвенных терапевти-

ческих влияний на центральные регулирующие аппараты. Очевидно, что дальнейшее изучение терапевтической ценности препаратов, подобных адренолитику пирроксану (Ю. Л. Нуллер), сделает необходимым также и их совершенствование и умножение.

Известно, что обычными критериями оценки терапевтической активности лекарственного средства является быстрота наступления лечебного эффекта, его полнота и устойчивость.

С первого взгляда эти требования должны быть распространены безоговорочно и на действие антидепрессантов.

Вместе с тем наш лечебный опыт и наблюдения за психопатологической динамикой регресса депрессивных фаз, а также альтернирующих продолженных форм маниакально-депрессивного психоза, показывают, что быстродействующие препараты хороши, но только для лечения определенных форм или этапов депрессивных состояний. При этом к самому быстродействию должно быть обязательно предъявлено требование гармонического влияния на все стороны психопатологической картины.

Быстрое наступление лечебного эффекта оправдано при «чистых» анергических формах или дебютах депрессивных состояний, если чрезмерное энергизирование не вызывает «маятниковой» реакции. У больных с развернутыми депрессивными синдромами высокоактивный препарат, быстро сняв торможение и даже смягчив тоску, не сможет одномоментно устранить депрессивный бред или склонность к окрашенной печалью рефлексии (требуется время для перестройки мышления), а это может способствовать реализации суицидных тенденций. Проявление «маятниковой» реакции с возобновлением тоски усугубит идеи безнадежности. Нежелателен и быстрый переход в маниакальное состояние.

Таким образом, поиски соединений с чрезмерно энергичным, быстрым действием вряд ли оправданы.

Существенно также подчеркнуть, что для определения положительного значения антидепрессивного быстродействия вряд ли подходят обычно применяемые фармакологами модели депрессий у животных и уж во всяком случае не измерения активности ингибирования МАО.

В связи с этим возникает вопрос о необходимости

расширения задач и прав клинических фармакологов.

Таким образом, для лечения различных форм депрессивных состояний необходимы препараты узконаправленного активирующего действия (неспецифические начала депрессий, анергические депрессии), тимолептики различной эмоциотропности (классические формы депрессий), а также антидепрессанты-анксиолитики (тревожные, анксиозно-меланхолические депрессии).

Предпочтительнее использовать, а следовательно, и изыскивать такие препараты энергизирующего действия (типа хлорацизина, например), которые бы в отличие от ингибиторов МАО можно было сочетать с другими (трициклическими) антидепрессантами одномоментно, а также последовательно. Это необходимо в целях обеспечения гибкой лечебной динамики, соответствующей преобразованию депрессивных состояний в процессе болезни.

Очевидно, следует активизировать поиски антидепрессантов широкой биологической направленности, обеспечивающих перестройку основных обменных процессов и, в частности, водного и минерального обмена, а также поднимающих общий биологический тонус.

При поисках различных антидепрессантов важно иметь в виду преимущества таких препаратов, которые бы, наряду с другими компонентами действия, могли регулировать (тормозить) сенсорные функции.

К ВОПРОСУ ОБ АНТИДЕПРЕССИВНОМ ДЕЙСТВИИ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Г. Я. Авруцкий

Московский научно-исследовательский институт психиатрии (клиника психофармакологии)

Психофармакотерапия различных видов депрессивных состояний в рамках разных нозологических форм выдвинула ряд дискуссионных проблем, многие из которых не нашли до сего времени своего разрешения.

К их числу относится неравнозначное понимание авторами самого понятия «антидепрессивное действие», которое трактуется исследователями различно. Общепринятым является понимание антидепрессивного эф-

фекта как способность того или иного психотропного средства устранить депрессию, т. е. пониженное настроение, являющееся обычно одним из проявлений подчас сложной клинической картины.

Если под этим углом зрения рассмотреть все известные в настоящее время психотропные средства, то все они в большей или меньшей степени обладают этими свойствами. Исключение, пожалуй, составляют аминазин и резерпин, депрессогенные свойства которых доказаны клиническим опытом, однако на заре психофармакотерапии и они успешно применялись для лечения психозов, в клинической картине которых имелась депрессия.

Сравнительное клиническое изучение спектров психотропной активности в ряду нейролептических средств показывает, что наиболее отчетливой способностью устранять депрессивную симптоматику среди фенотиазиновых производных обладают левомепромазин (тизерцин), тиоридазин (меллерил), алимемазин (терален) и френолон, в известной мере эти свойства выявляются при применении малых доз других пиперазиновых производных. Среди тиоксантенов наиболее отчетливым антидепрессивным свойством обладает хлорпротиксен (труксал). Бутирофеноны обнаруживают антидепрессивные свойства в той же мере, что и пиперазиновые производные фенотиазинового ряда.

Из числа транквилизаторов антидепрессивные эффекты отмечаются главным образом у триоксазина и диазепама (седуксена), тогда как мепробамат и хлордиазепоксид (элениум) этими свойствами как будто не обладают.

Клинический опыт показывает, что антидепрессивные свойства всех этих медикаментов существенным образом отличаются и характеризуют разные стороны спектра их психотропной активности, которые различно проявляются в конкретных клинических условиях в зависимости от синдромальной структуры состояния. Так, например, левомепромазин, по нашим данным, в противоположность точке зрения многих авторов и прежде всего французских, способен устранять депрессию только в тех случаях, когда она является акцессорным симптомом, не определяет статуса, а входит составной частью в более сложные синдромы. Обладая наиболее выраженным седативным действием, этот препарат, редуцируя психомоторное возбуждение, тревогу, страх, снижая аффек-

тивную насыщенность других психопатологических расстройств, в том числе редуцирует и депрессивную симптоматику, в отличие от аминазина, который в аналогичных клинических условиях не только не устраняет депрессивные симптомы, но часто и усиливает их. Поэтому по сравнению с аминазином создается впечатление об антидепрессивном действии левомепромазина.

Совсем по-иному в иных клинических ситуациях выявляется антидепрессивное действие других вышеназванных нейролептиков и транквилизаторов, однако и в этих случаях речь идет об особенностях психотропного действия каждого препарата в определенных клинических условиях, а не об истинном тимоаналептическом эффекте.

В классе антидепрессантов, где, в противоположность психолептикам, специально объединены разные по химической структуре и фармакологическим свойствам препараты, обладающие общим признаком — антидепрессивным эффектом, также можно видеть неоднородность влияния на депрессивные состояния. Так, ингибиторы МАО, апонейрон и ряд других антидепрессантов, обладающих прежде всего стимулирующим действием, способствуют в первую очередь устранению заторможенности с последующим положительным влиянием на депрессивный аффект.

И лишь трициклические антидепрессанты — имипрамин, дезипрамин, анафранил, амитриптилин, нортриптилин, траусабун, по нашему мнению, обладают первичным тимоаналептическим действием, определяющим все остальные стороны спектра их психотропной активности и поэтому вправе называться истинными антидепрессантами. Это утверждение обосновывается тем, что именно эти препараты обнаруживают наиболее отчетливый терапевтический эффект при классических депрессиях в рамках маниакально-депрессивного психоза, где вся клиническая картина определяется витально измененным аффектом, и может служить «пробным камнем» истинно тимоаналептического действия. В этих диагностически точно верифицированных случаях, несмотря на вероятную атипию состояния, как правило, бывает достаточно одного из указанных антидепрессантов с учетом дополнительных сторон его психотропной активности, в частности седативного — у амитриптилина при тревожных депрессиях или стимулирующего — у имипра-

мина или траусабуна. Опыт нашей клиники показывает, что чем атипичнее эндогенная депрессия, чем в меньшей степени она витальна за счет преобладания, например, заторможенности, тем шире показания к применению антидепрессантов-стимуляторов типа ингибиторов МАО. Чем дальше отстоит депрессивная симптоматика от «ядерной» депрессии в рамках МДП и приближается к шизофренической или инволюционной депрессии, тем выше эффективность нейролептиков, имеющих антидепрессивные компоненты действия, или их комбинаций с истинными тимоаналептиками. В равной степени это относится к разным вариантам т. н. невротических депрессий, где резко усиливается эффективность транквилизаторов, имеющих антидепрессивное звено своего основного действия. При этом весьма существенную роль играют не только клинические особенности депрессии, а именно ее нозологическая сущность. Так, например, если невротическая депрессия лучше реагирует на седуксен, а сходная по клинической картине, но с большим циклотимическим акцентом на транилципромин (трансамин), то при внешне сходном синдроме в рамках вялотекущей (неврозоподобной) шизофрении значительно интенсивнее действует меллерил или френолон, а при органической основе — терален и т. д.

Таким образом, критерием отнесения того или иного психотропного средства к истинным тимоаналептикам является не только комплекс фармакологических данных и не только его способность устранять депрессивную симптоматику, как и другие аффективные расстройства в плане общего тимолептического действия, но и первичное повышение витально сниженного аффекта. Это центральная характеристика истинных тимоаналептиков в ряду других антидепрессантов (ингибиторы МАО) уступает место основному — стимулирующему (психоаналептическому) эффекту, существенно его дополняя и тем самым определяя место препарата в ряду антидепрессантов.

Все остальные психотропные средства, оставаясь по своим основным характеристикам нейролептиками или транквилизаторами, истинным антидепрессивным действием не обладают, хотя и могут устранять депрессивную симптоматику, входящую составной частью в сложные психопатологические синдромы за счет своего основного психолептического влияния.

Изложенные соображения в известной мере схематичны и, естественно, не отражают всего многообразия клинического действия разных препаратов и возможных переходов.

Тем не менее, как нам представляется, дальнейшее накопление клинических фактов в этом направлении поможет не только уточнению показаний к дифференцированной терапии депрессий, но и даст материалы к установлению более обоснованных клинико-фармакологических корреляций.

К ВОПРОСУ О НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ДЕПРЕССИЙ И МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СРЕДСТВ

Н. Н. Трауготт, Л. Я. Балонов

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова АН СССР (лаборатория высшей нервной деятельности человека), Ленинград

Для построения гипотезы о нейрофизиологической структуре различных депрессивных синдромов нами использовались: 1) результаты клинического и экспериментального (нейро- и электрофизиологического) изучения различных депрессивных состояний; 2) характеристика особенностей терапевтического эффекта антидепрессивных препаратов при различных депрессивных состояниях и 3) данные о локализации действия этих антидепрессивных препаратов, полученные в исследованиях, проведенных на людях и животных (Ф. А. Лейбович, 1961; Т. Н. Соллертинская и др., 1961, 1967, 1969; В. И. Буторин, 1963; Н. Н. Трауготт, Л. Я. Балонов, 1961, 1963; Horovitz, 1965; Л. Х. Алликметс, И. П. Лапин, 1966; Ю. Л. Нуллер, 1966; Ю. М. Саарма, Л. Х. Алликметс, 1966; Stein, 1966; Л. Х. Алликметс и др., 1967; И. П. Лапин, Л. Х. Алликметс, 1967; Э. Ш. Толмасская и др., 1967; Н. Н. Трауготт и др., 1968 и др.). В настоящем сообщении использована систематика депрессивных синдромов, предложенная нами в 1961 г.

Типическая депрессия. Клиническая картина синдрома характеризуется большим аффективным на-

пряжением. Депрессивные переживания ярки, разнообразны, богаты по содержанию. Обычно наблюдаются тоска, идеи виновности и самоуничижения. Степень тревоги может быть различной. Нейрофизиологическая структура этой депрессии и эффективность при ней различных препаратов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Нейрофизиологическая структура типической депрессии и эффективность различных препаратов

Нейрофизиологические структуры	Состояние глубоких структур при типической депрессии	Изменения активности глубоких структур под влиянием лекарственных препаратов					
		аминазин	амитал-натрий	бемегрид	тофранил	либрий	фенамин
Амигдалярный комплекс	+	—	?	?	—	—	?
Неспецифические ядра таламуса	—	—	+	+	+	+	—
Неспецифические системы заднего гипоталамуса и ретикулярной формации	+	—	—	— или =	+	=	++
Гипоталамо-гипофизарная система	+	—	=	=	—	=	+
Эффективность аппарата		Устраняет тревогу, настроения не улучшает	Устраняет тревогу, улучшает настроение	Улучшает настроение. При тревоге неэффективен	Улучшает настроение; может усилить тревогу	Слабое антидепрессивное действие	Может усиливать тревогу

Обозначения (для всех таблиц): «+» — усиление активности структур; «—» — подавление активности; «=» — активность структур не изменена.

Из табл. 1 видно, что при тревоге эффективны препараты, подавляющие активность заднего гипоталамуса, ретикулярной формации и гипоталамо-гипофизарной системы, т. е. структур, активность которых при данном депрессивном синдроме повышена (аминазин, амитал-натрий). Собственно антидепрессивное действие оказывают препараты (амитал-натрий, тофранил, бемегрид, либрий), подавляющие активность амигдалярного комплекса и облегчающие неспецифические системы таламуса.

Характер и степень антидепрессивного действия этих препаратов неодинаковы. Наиболее благоприятное действие оказывает тофранил, который, кроме подавления активности амигдалярного комплекса и усиления активности неспецифических ядер таламуса, умеренно сенсибилизирует неспецифические системы заднего гипоталамуса и ретикулярной формации и одновременно блокирует гипоталамо-гипофизарную систему, ответственную за осуществление стрессорных реакций. В этих случаях улучшение настроения сочетается с улучшением кортикальной деятельности, оживлением памяти и обострением сенсорных функций. Эффект введения тофранила может быть и неблагоприятным — он может усиливать тревогу и страх. В этих случаях его стимулирующее действие на неспецифические структуры заднего гипоталамуса и ретикулярной формации, активность которых и без того усилена, оказывается, по-видимому, чрезмерным; в результате этого активность неспецифических ядер таламуса подавляется, а гипоталамо-гипофизарная система не блокируется.

Акинетическая депрессия. Клиническая картина синдрома характеризуется тем, что больные глубоко подавлены, отрешены от окружающего и часто производят впечатление не столько тоскующих, сколько отупевших. Психическая деятельность замедленна и глубоко угнетена. Депрессивные высказывания бедны по содержанию и лишены аффективной окраски (табл. 2).

Как видно из табл. 2, в отличие от типической депресии, при депрессии акинетической глубоко подавлена активность всех неспецифических структур — и таламуса, и заднего гипоталамуса, и ретикулярной формации. В результате этого эффективным оказывается только тофранил, который одновременно облегчает активность этих структур.

Таблица 2

Нейрофизиологическая структура акинетической депрессии и эффективность различных препаратов

Нейрофизиологические структуры	Состояние глубоких структур при акинетической депрессии	Изменения активности глубоких структур под влиянием лекарственных препаратов					
		аминазин	амитал-натрий	бемегрид	тофранил	либрий	фенамин
Амигдалярный комплекс	+	—	?	?	—	—	?
Неспецифические ядра таламуса	—	—	+	+	+	+	—
Неспецифические системы заднего гипоталамуса и ретикулярной формации	—	—	—	— или =	+	=	++
Гипоталамо-гипофизарная система	—	—	=	=	—	=	+
Эффективность препарата		Неэффективен	Стабоэффективен	?	Улучшает настроение	Неэффективен	Оказывает растормаживающее действие

При астенических депрессиях (см. табл. 3) эффективными оказываются препараты, влияющие только на активность неспецифических ядер таламуса и амигдалярных структур. Эти препараты (бемегрид, либрий) не оказывают заметного влияния на активность заднего гипоталамуса, ретикулярной формации и гипоталамо-гипофизарной системы, т. е. структур, активность которых при данном синдроме существенно не изменена.

В своей совокупности изложенные данные показы-

Таблица 3

Нейрофизиологическая структура астенической депрессии и эффективность различных препаратов

Нейрофизиологические структуры	Состояние глубоких структур при астенической депрессии	Изменения активности глубоких структур под влиянием лекарственных препаратов					
		аминазин	амитал-натрий	бемегрид	тофранил	либрий	фенамин
Амигдалярный комплекс	++	—	?	?	—	—	?
Неспецифические ядра таламуса	—	—	+	+	+	+	—
Неспецифические системы заднего гипоталамуса и ретикулярной формации	=	—	—	= или =	+	=	++
Гипоталамо-гипофизарная система	=	—	=	=	—	=	+
Эффективность препаратов		Неэффективен	Неэффективен	Улучшение настроения	Неэффективен	Улучшение настроения	Неэффективен

вают, что обязательным звеном, необходимым для возникновения любого депрессивного синдрома, является, по-видимому, изменение и усиление активности структур амигдалярного комплекса и подавление активности неспецифических ядер таламуса. Поэтому, вероятно, необходимым компонентом действия антидепрессивных препаратов является подавление активности амигдалярного комплекса и усиление активности неспецифических систем таламуса. Различие же в картине депрессий зависит от того, как распределится активность других глубоких

структур — неспецифических систем заднего гипоталамуса и ретикулярной формации и гипоталамо-гипофизарной системы, ответственной за осуществление стрессорных механизмов. Возникновение состояний тревоги, страха, ажитации связано, по-видимому, с усилением активности этих структур; при акинетической депрессии их активность резко снижена, при астенической — существенно не изменена. Естественно, что чем более выражены в картине депрессивного синдрома тревога и страх, тем эффективнее оказываются препараты, понижающие активность структур заднего гипоталамуса и ретикулярной формации и блокирующие функции гипоталамо-гипофизарной системы.

При всех рассматриваемых депрессивных синдромах кортикальная деятельность угнетена. Однако характер этого угнетения неодинаков. При типической депрессии ограничена возможность замыкания новых связей и их упрочения. Активное торможение усилено, что делает условные реакции экономными, малыми, точно приуроченными к раздражителю. При акинетической депрессии подавляется не только замыкательная функция, но и возможность воспроизведения ранее образованных условных связей. При астенической депрессии на первый план выступает истощаемость кортикальной деятельности. Общей тенденцией в картине угнетения кортикальной деятельности при различных депрессиях является ее направленность на ограничение объема реагирования.

Таким образом, схематично, заведомо упрощая дело, можно представить депрессию как состояние, характеризующееся усилением деятельности древнего мозга (лимбической системы) с обязательным угнетением функций новой коры. Различие же в картинах депрессивных состояний определяется особенностями распределения активности в других глубоких структурах мозга.

МЕХАНИЗМЫ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОГЕННОЙ ДЕПРЕССИИ И ИХ ВОЗМОЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Ю. Л. Нуллер

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева (отделение фармакологического изучения и лечения психозов)

При изучении патогенеза эндогенной депрессии главное внимание уделяется исследованию функциональных изменений отдельных структур мозга и нарушений в обмене и действии медиаторов. Терапевтическое действие антидепрессантов соответственно связывается с их влиянием на процессы медиации в определенных отделах центральной нервной системы. Однако выявление нарушений функций тех или иных биохимических или морфологических систем еще не объясняет их роли в патогенезе заболевания: они могут быть его причиной, или, наоборот, являться компенсаторными реакциями, или быть всего лишь следствием каких-то неизвестных нам пока первичных нарушений.

Даже «типичная» фаза маниакально-депрессивного психоза (МДП), характеризующаяся меланхолическим синдромом, имеет сложную структуру: наряду с депрессивными в узком смысле этого слова симптомами, отражающими угнетение определенных функций (снижение психомоторной активности, интересов, побуждений и т. д.), в нее включены «активные» синдромы, являющиеся следствием возбуждения (тревога, аффективное напряжение, ряд физических нарушений, характерных для реакции стресса), особенно отчетливо заметные на периферии в виде так называемых соматических проявлений депрессии (тахикардия, мидриаз, сухость во рту, запоры, гипертензия, гипергликемия, своеобразные мышечные и головные боли и др.). Соматические симптомы депрессии в большинстве хорошо известны и описаны как симпатотонический симптомокомплекс (В. П. Осипов, В. П. Протопопов и др.). Интересно, что большинство побочных эффектов антидепрессантов идентично им. Значение и роль соматических симптомов в патогенезе

депрессии до сих пор не известны. Возможны два подхода при попытках их объяснения.

1. Симпатотония на периферии является следствием патологического возбуждения определенных структур центральной нервной системы и сама по себе не имеет значения для патогенеза заболевания. В этом случае соматические симптомы депрессии могут представлять интерес лишь как индикаторы центральных процессов и как явления, причиняющие дополнительное беспокойство больному. При этом можно исходить из предположения (как, например, Wybrow and Mendels), что в основе депрессии лежит перевозбуждение центральной нервной системы.

2. Симпатотония на периферии является одним из звеньев патологического процесса и в этом случае воздействие на нее должно оказать влияние на течение заболевания в целом. Значение и «смысл» этого симптомокомплекса можно попытаться понять, исходя из представления об организме как о саморегулирующейся системе, имеющей целью поддержание гомеостаза; в тех случаях, когда депрессия начинается со снижения активности: анергии, вялости, двигательной и психической заторможенности, снижения интересов и т. д.— возникающая вторично активация периферических и центральных адренергических механизмов легко объясняется как неспецифическая реакция, направленная на восстановление нарушенного таким образом уровня жизнедеятельности организма.

Однако часто депрессия возникает после стрессорной реакции, вызванной острой или длительной психотравмирующей ситуацией, соматическими заболеваниями, тяжелыми родами и т. д. У многих больных наступающая без видимых внешних причин депрессивная фаза начинается с тревоги, бессонницы, гипертензии, ощущений недостатка воздуха, тянущих болей в затылке, неприятных ощущений в области сердца или солнечного сплетения и т. п., и лишь позже появляется снижение психомоторной активности, настроения и т. д. В этих случаях развивающаяся вторично «собственно депрессивная» симптоматика направлена против чрезмерного перевозбуждения стрессорных механизмов, грозящего нарушить гомеостаз. Таким образом, «собственно депрессивная» и «активная» («стрессорная») симптоматика, включающая соматические симптомы депрессии, могли бы рас-

сматриваться как проявления противоположно направленных процессов, имеющих целью взаимоограничивание друг друга, т. е. образующих систему отрицательной обратной связи. Однако при эндогенной депрессии эти противоположно направленные процессы не купируют, не «гасят» друг друга, а длительно сосуществуют в едином комплексе. У некоторых до этого психически здоровых людей первая депрессивная фаза может «запуститься» после кратковременного (несколько дней или даже часов) резкого психогенного стресса и продолжаться в течение многих месяцев. Это позволяет предположить, что в патогенезе эндогенной депрессии процессы активации и депривации, вместо того чтобы купировать, взаимно вызывают и поддерживают друг друга, т. е. образуют систему положительной обратной связи («порочный круг»). Если это так, то роль периферической симпатотонии в патогенезе депрессии выглядела бы следующим образом: развившееся угнетение определенных структур центральной нервной системы вызывает снижение активности организма в целом, для восстановления нормального уровня жизнедеятельности происходит активация симпато-адреналовых механизмов, их чрезмерное возбуждение вызывает рефлекторное снижение активности центральных структур, что в свою очередь влечет компенсаторное повышение периферического симпатотонуса и т. д., т. е. образуется «порочный круг».

Для проверки этих предположений мы попытались выяснить, как скажется на остальной депрессивной симптоматике и течении заболевания относительно изолированное воздействие на периферическую симпатотонию. С этой целью были использованы α-адреноблокаторы с преимущественно периферическим адренолитическим действием: фентоламин и новое производное бензодиоксана. Препараты применялись более чем у 100 больных эндогенной депрессией либо в виде разовых инъекций или приемов внутрь, либо короткими курсами. У $^2/_3$ больных наступили отчетливые изменения в состоянии: у 10 — стойкое исчезновение депрессивной симптоматики, у остальных — различные по длительности и степени улучшения. Улучшение всегда наступало через 3—5 часов после приема препарата и напоминало по динамике резко ускоренный спонтанный выход из депрессивной фазы: сначала больные становились живее, общительнее, затем наступало улучшение настроения, которое они

характеризовали, как «просветление», «освобождение» и т. п. У нескольких больных к вечеру того же дня наступил переход в гипоманиакальное состояние. В тех случаях, когда улучшение было кратковременным, к утру следующего дня депрессивная симптоматика возобновлялась. Применение соответствующего контроля исключало возможность плацебо-эффекта, а появление однозначных изменений при использовании разных по химическому строению лекарств, объединенных лишь наличием выраженного на периферии адренолитического эффекта, позволяет связать наступившие сдвиги именно с ним.

Таким образом, снижение периферической симпатотонии вызывало кратковременное уменьшение или исчезновение депрессивной симптоматики, а в некоторых случаях — полное прекращение депрессивной фазы. При объяснении кратковременных улучшений можно также предположить, что снижение симпатотонуса на периферии вызвало компенсаторную активацию адренергических механизмов мозга, что привело к временному антидепрессивному эффекту. Однако более длительное улучшение, и особенно обрыв приступов, свидетельствует в пользу того, что в этих случаях адренолитики действительно привели к разрыву образовавшегося «порочного круга» в его периферическом звене. Приведенные данные хорошо согласуются с гипотезой А. М. Бару о реципрокных взаимоотношениях между выделением норадреналина в центральной нервной системе и адреналина на периферии.

Очевидно, описанный «порочный круг» «центр — периферия» не является единственным или главным, поскольку полное прекращение депрессии наблюдалось при применении адренолитиков лишь в конечный период спонтанного течения фазы. Вероятно, подобные соотношения устанавливаются и в ц. н. с. (на уровне лимбической системы?) (Л. Х. Алликметс, И. П. Лапин и др.).

Высказанная гипотеза о некоторых патогенетических механизмах эндогенной депрессии и особенно подтверждающие ее данные позволяют сделать следующие предварительные выводы.

1. Вызываемая антидепрессантами активация периферических адренергических структур, проявляющаяся в виде некоторых побочных эффектов, сходных с соматическими симптомами депрессии (тахикардия, мидриаз,

гипертензия и т. д.), очевидно, противодействует их основному терапевтическому действию.

2. Такие побочные явления, как гипотония, свойственная большинству антидепрессантов, особенно ингибиторам МАО, вероятно, способствуют их антидепрессивному действию, что подтверждается данными Горвитца о совпадении постуральной гипотензии с наступлением терапевтического эффекта при лечении антидепрессантами.

3. Воздействуя на периферические процессы, можно оказывать влияние на деятельность ц. н. с.

Кроме того, на основании предложенной гипотезы представляется вероятным следующее предположение о механизме профилактического действия солей лития при МДП: нарушая работу натриевого насоса, литий затрудняет проведение нервных импульсов и, возможно, увеличивает длительность рефрактерной фазы. Благодаря этому мозг предохраняется от чрезмерной перегрузки, перевозбуждения (особенно в «аварийной ситуации»), которое могло бы «запустить» депрессивную фазу.

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ МЕХАНИЗМОВ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ЭФФЕКТА ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Ц. П. Короленко

Новосибирский мединститут (кафедра психиатрии)

В работе анализируются результаты экспериментального и клинического изучения эффектов некоторых препаратов, обладающих антидепрессивным действием.

Изучались мелипрамин, хлорацизин, этиловый алкоголь и атропин.

Экспериментальные исследования показали, что применение мелипрамина в дозах 10—25 *мг/кг* в течение 2—3 недель приводило у собак к развитию гипоманиакальных и маниакальных состояний. Маниакогенные свойства мелипрамина устанавливались также и в кли-

нике, о чем свидетельствовало возникновение гипоманиакальных и маниакальных состояний у больных с депрессивными синдромами различной этиологии при лечении мелипрамином.

Представляется возможным исключить объяснение развития маниакальных синдромов исключительно провокацией эндогенного предрасположения к их возникновению. Об этом свидетельствовало возникновение маниакальных состояний при терапии мелипрамином у больных, нозологические формы болезни которых не относились к группе маниакально-депрессивного и циркулярных психозов. На основании проведенных исследований механизм антидепрессивного эффекта мелипрамина объясняется, в частности, его маниакогенными свойствами и рассматривается в плане «вытеснения» одного психопатологического синдрома другим, полюсным по содержанию.

Экспериментальные исследования на собаках установили психотомиметические свойства хлорацизина. Этот препарат при подкожном введении в дозах 31—40 *мг/кг* приводил к развитию «психоза», характеризующегося сменой синдромов: оглушение, «делирий», астения. Аутоэкспериментальные исследования по приему хлорацизина показали, что препарат в дозах 45—60 *мг/кг* вызывает развитие кратковременных психических нарушений.

Применение хлорацизина в клинике показало эффективность препарата при терапии больных с депрессивными синдромами различной этиологии. Антидепрессивный эффект хлорацизина не представляется возможным объяснить маниакогенными или эйфоризирующими свойствами, так как таковые не устанавливались. Основанный на полученных данных анализ взаимоотношений между психотомиметическими и антидепрессивными свойствами не позволил установить прямой связи между двумя видами эффекта. Устанавливалось значение дозы и длительности применения препарата.

Наблюдались группы больных шизофренией, инволюционной депрессией и циклотимией, которые для устранения явлений сниженного настроения прибегали к употреблению спиртных напитков. Кратковременный эффект проявлялся главным образом при сравнительно слабой выраженности депрессивной симптоматики и расценивался как проявление эйфоризирующих свойств этанола. В некоторых случаях, особенно при циклотимии, алко-

гольное опьянение сопровождалось усилением депрессивной симптоматики.

Исследования терапевтического эффекта делириогенных доз атропина у больных с тревожно-навязчивыми синдромами различной этиологии показали возможность достижения благоприятного результата после 8—12 делириозных состояний. Наблюдалось исчезновение явлений навязчивости, сопровождающееся купированием тревоги и депрессивных компонентов, входивших в структуру психопатологии заболевания. С учетом значения страха в генезе явлений навязчивости полученные данные согласуются с результатами экспериментальных исследований об устранении токсическими дозами атропина явлений страха, вызванного условнорефлекторно у животных.

Терапия атропином больных психозами, в которых депрессивный синдром занимал основное место и депрессия имела витальный характер, не была эффективной.

На основании проведенных исследований имеется возможность учитывать следующие механизмы антидепрессивного эффекта:

1. «Вытеснение» депрессивного синдрома за счет развития механизмов маниакального синдрома.
2. Кратковременное купирование или ослабление депрессивной симптоматики в связи с развитием эйфории.
3. Устранение явлений вторичной депрессии за счет купирования других психопатологических или невротических симптомов, лежащих в ее основе.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ДИНАМИКИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

А. Н. Тимофеева, Ш. М. Замаховер, Г. Ю. Волынкина

Институт физиологии им. И. П. Павлова АН СССР, Ленинград

Успехи, сделанные психофармакологией за последние 20 лет, позволили пересмотреть организационные принципы лечения психически больных, расширили рамки внебольничной помощи.

Положительные моменты в лечении больных не позволяют врачу-психиатру забывать о том, что современные психотропные вещества, деструктурируя типичное в синдроме, меняют картину болезни, смягчают остроту болезненных проявлений, т. е. облегчают возможность диссимуляции. Следует подчеркнуть, что клиника диссимуляции психических заболеваний приобретает сейчас общеклиническое значение, однако этому вопросу не уделяется должного внимания.

Поиск новых объективных показателей существующей, но скрываемой патологии — является одной из задач, стоящих перед физиологами, работающими в психиатрической клинике.

Для исследования эмоциональных проявлений чаще других используются методики, позволяющие изучать вегетативно-сосудистые показатели. Однако, когда мы обращаемся к изучению длительных эмоциональных состояний и хотим оценить с помощью параклинических методик их тяжесть, динамику, возможность диссимуляции, то в этих случаях одни только вегетативно-сосудистые показатели могут не дать соответствующей информации. Это объясняется тем, что в течении затяжных аффективных состояний, особенно при применении современных психофармакологических веществ, в вегетативной нервной системе могут наступить явления адаптации.

Одним из важных критериев эмоционального состояния являются показатели, характеризующие состояние двигательного анализатора. Не останавливаясь на истории вопроса, лишь подчеркнем, что удельный вес работ, посвященных изучению эмоций по показателям электромиографии (ЭМГ), весьма невелик.

Наши исследования показали, что наибольшей информативностью для изучения эмоциональных состояний обладает ЭМГ артикуляционных мышц, особенно при применении функциональных нагрузок — произнесение слов, фраз. При анализе ЭМГ учитывались: начальная суммарная фоновая активность, суммарная активность после функциональной нагрузки, т. е. величина последействия, а также его длительность, суммарная фоновая активность после всех нагрузок — конечная фоновая активность.

Нами установлены два вида последействия, условно названные фазическим и тоническим. В оценке аффек-

тивного состояния большое значение имеет характер и длительность последействия. Так, фазическое последействие встречается как в норме, так и в патологии. Тоническое последействие, как правило, характеризует патологию.

Проведенные исследования показали следующие характерные особенности ЭМГ артикуляционных мышц у тревожно-депрессивных больных.

У всех больных, находящихся в состоянии тревоги, исходный уровень мышечной активности артикуляционных мышц оказался достоверно, по сравнению с нормой, повышенным. Обращала внимание отчетливая корреляция между выраженностью тревоги и величиной исходной фоновой активности. При сравнительно невысоком уровне исходной фоновой активности применение функциональных нагрузок вызывало появление тонического последействия, величина и длительность которого возрастали по мере увеличения числа функциональных нагрузок, что свидетельствует о наличии явлений облегчения. В процессе улучшения состояния снижалась величина фоновой активности, укорачивалась длительность тонического последействия. К моменту клинического выздоровления полной нормализации ЭМГ-показателей могло не наступить. В частности, нередко оставалось фазическое последействие, однако при устойчивой компенсации оно не имело тенденции к увеличению и переходу в тоническое.

У больных в состоянии заторможенной депрессии исходная фоновая активность оказалась достоверно, по сравнению со здоровыми испытуемыми, сниженной. Отсутствовали явления последействия, суммации, облегчения. В случаях смешанных состояний, когда у больных возникали обильные идеи виновности, самоуничижения, не высказываемые из-за двигательной заторможенности, это находило свое отражение в особенностях ЭМГ. В таких случаях регистрировалось повышение фоновой активности, появление фазического или тонического последействия.

Проведенные нами исследования, с учетом имеющихся литературных данных, дают основание предположить, что изменения ЭМГ артикуляционной мускулатуры при эмоциональных состояниях отражают функциональное состояние неспецифических систем мозга. В пользу такого предположения говорят следующие особенности

ЭМГ речевой мускулатуры: отчетливо выраженные явления облегчения, суммации, длительного последействия, измеряемого в отдельных случаях минутами, отсутствие нарушений такой тонкой двигательной функции, как артикуляция.

Об этом же свидетельствует высокая чувствительность ЭМГ артикуляционных мышц к воздействию средств, избирательно затрагивающих неспецифические системы мозга (адреналин, аминазин и др.).

Последнее обстоятельство позволяет рекомендовать электромиографическую методику для изучения особенностей действия некоторых психотропных средств.

Мы полагаем, что разработанный прием регистрации ЭМГ речевой мускулатуры с применением функциональных нагрузок может помочь в оценке результатов лечения, уяснения некоторых особенностей действия психотропных средств, а также способствовать установлению диссимуляции тревожно-депрессивных состояний.

О КЛИНИКЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ АМИТАЛ-НАТРИЯ ПРИ РАЗНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ СИНДРОМАХ У БОЛЬНЫХ

Д. А. Кауфман

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова АН СССР (лаборатория высшей нервной деятельности человека), Ленинград

До и после однократного внутривенного введения 250 *мг* 5%-ного раствора амитал-натрия исследовались клинические, а также нейро- и электрофизиологические особенности разных форм депрессии. Полученные данные использовались для построения гипотетических схем нейрофизиологической структуры разных депрессивных синдромов.

Наблюдались следующие депрессивные синдромы:

1) Типическая депрессия. Тоска и тревога насыщены депрессией и оформлены идеями самоуничижения, виновности, ожиданием возмездия, катастрофы. Наряду с двигательной заторможенностью характерна ажитация. Все компоненты синдрома тесно связаны. При изменении глубины депрессии почти одновременно углубляются или облегчаются и все остальные симптомы. Амитал оказывает чрезвычайно сильное действие— исчезает тревога, повышается настроение; улучшение контакта часто происходит в форме бурного катарзиса, частично корригируются бредовые идеи. Двигательное растормаживание бывает мало выражено.

2) Астеническая депрессия. Подавленность и тревога окрашены либо раздражительностью, либо апатией. Характерны ипохондричность, истощаемость, деперсонализационные переживания. Нет склонности к самообвинениям, напротив, довольно часта тенденция обвинять окружающих и обстоятельства. Двигательная заторможенность не выражена. Амитал-натрий мало смягчает симптоматику и относительно часто вызывает сон или атипические реакции.

3) Акинетическая депрессия. Тяжелая тоска с глубокой заторможенностью в форме отсутствия двигательной инициативы, без тревоги и без бреда. Характерны плохой контакт, монотонность высказываний,

отсутствие интерпретаций. Антидепрессивный и растормаживающий эффекты амитал-натрия обычно мало выражены.

4) Депрессивно-параноидный синдром. Характеризуется разветвленной бредовой системой, в которой идеи самоуничижения и виновности сочетаются с бредом преследования и отношения. Характерны подозрительность, напряженность, негативизм. Тревога и депрессия могут быть очень глубоки, но колебания в выраженности этих симптомов и даже их исчезновение не сказываются существенным образом на актуальности бредовых переживаний. Амитал-натрий несколько смягчает тревогу и подавленность, но не влияет на бред и негативную настроенность.

5) Тревожный ступор. Характерны мутизм и двигательная заторможенность с резким напряжением мускулатуры. Тоска, страх и растерянность усиливаются при любых переменах в окружающей обстановке. На высоте синдрома — грубое недоосмысление, недифференцированное чувство угрозы, опасности, связанные с отрывочными нестойкими представлениями о репрессиях и гибели. Амитал-натрий мгновенно уменьшает тревогу и страх и резко ослабляет мышечный тонус. Однако больные остаются растерянными, двигательно неактивными, контакт улучшается мало.

6) Синдром витальной тревоги. Характеризуется чрезвычайно сильной тревогой и страхом, часто доходящими до степени меланхолического раптуса с неистовой ажитацией. Иногда тревога связана с преувеличением реальных неприятностей и неудач, иногда же она имеет характер витального панического страха. Больным кажется, что они погибают, умирают, что с их организмом случилось что-то ужасное, необратимое. Обычно это связано с тяжелыми недифференцированными висцеро-соматическими ощущениями. Иногда такие состояния могут возникать или обостряться пароксизмально, напоминая приступы височной эпилепсии. В светлые промежутки больные могут быть малодепрессивны и не заторможены. Амитал-натрий резко обрывает состояния тревоги и страха, не предотвращая, однако, их повторения.

Таким образом амитал-натрий в той или иной степени оказывает благоприятное, хотя и кратковременное, действие при большинстве депрессивных состояний. Осо-

бенно резкие сдвиги амитал-натрий производит в тех случаях, когда на первый план в клинической картине выступают симптомы тревоги и страха. Идеи виновности и самоуничижения, тесно связанные с основными элементами синдрома, — депрессией и тревогой— могут хорошо корригироваться в период действия амитал-натрия. Если аналогичные идеи являются элементами паранойяльного синдрома и мало связаны с колебаниями аффекта, амитал-натрий не оказывает купирующего действия. Двигательная и речевая заторможенность при депрессивном ступоре (в отличие от кататонического) сравнительно мало поддается растормаживающему действию амитала.

В наших предыдущих исследованиях было установлено, что амитал-натрий вызывает усиление активности базальных ядер и неспецифических структур таламуса. Он не влияет на активность гипоталамо-гипофизарной системы и угнетает задний гипоталамус, ретикулярную формацию и структуры мозжечка (таблица, графа 2), изменяя тем самым восходящие к коре и нисходящие к мотонейронам активирующие влияния, вследствие чего своеобразно и сложно изменяются особенности кортикальной деятельности и характер моторики. Исходя из этих данных, а также учитывая, что, по данным другим авторов, способность устранять тревогу и страх присуща только тем препаратам, которые угнетают амигдалярный комплекс, мы представили себе нейрофизиологическую структуру разных типов депрессий и влияние на них амитал-натрия так, как это отображено в таблице (см. таблицу).

Предполагается, что *при типической депрессии* (таблица, гр. 3) основные компоненты синдрома, т. е. депрессия и тревога, зависят от глубокого угнетения неспецифических структур таламуса в сочетании с повышенной активностью амигдалы, заднего гипоталамуса и ретикулярной формации. Амитал-натрий при этом активирует таламические системы, способствуя повышению настроения, и угнетает избыточную активность амигдалярного комплекса, тем самым резко ослабляя тревогу и актуальность бредовых переживаний. Он не усиливает нисходящих влияний на мотонейроны и лишь несколько оживляет экспрессию за счет влияния на базальные ядра, поэтому двигательное растормаживание при его действии выражено мало. *При акинетической депрессии* (таблица, гр. 4) симптоматика обусловлена

глубоким тотальным угнетением всех активирующих структур. Амитал-натрий может при этом вызвать только слабый антидепрессивный эффект благодаря активирующему влиянию на таламус и базальные ядра. Он не устраняет глубокого угнетения ретикулярной формации и заднего гипоталамуса, структур, обеспечивающих основные тонические влияния на кору, т. к. сам действует подавляющим образом на эти образования, и не вызывает двигательного растормаживания, т. к. обездвиженность при этом синдроме обусловлена главным образом угнетением нисходящих облегчающих влияний, которое не устраняется амиталом. *При астенической депрессии* (таблица, гр. 5) амитал-натрий вызывает лишь некоторое улучшение настроения и ослабление тревоги за счет активирования таламуса и подавления активности амигдалярного комплекса. Он не влияет на гипоталамо-гипофизарные системы и потому не устраняет раздражительности. Угнетая активность ретикулярной формации и заднего гипоталамуса амитал-натрий при этом синдроме может обусловить еще большее падение тонуса и стабильности кортикальной деятельности. *При тревожном ступоре* (таблица, гр. 7), который характеризуется глубоким нарушением кортикального синтеза, амитал-натрий не улучшает кортикальной деятельности, но значительно уменьшает тревогу и страх благодаря угнетающему действию на амигдалу, ретикулярную формацию и задний гипоталамус, которые при этом синдроме пребывают в состоянии резкой активации. Кроме того, амитал-натрий резко снижает повышенный мышечный тонус, устраняя избыток нисходящих облегчающих влияний, но не обеспечивает появления нормальной двигательной активности в связи со своим угнетающим влиянием на мозжечок и усилением вследствие этого нисходящих тормозных влияний. *При синдроме витальной тревоги* (таблица, гр. 8) основная симптоматика, вероятно, почти полностью обусловлена резким повышением активности амигдалярного комплекса. То, что амитал столь эффективно действует на это состояние, заставляет думать, что он является сильным инактиватором для амигдалярного комплекса.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что все сказанное относительно нейрофизиологической структуры депрессий является совокупностью гипотез, построенных на сопоставлении различных клинических на-

Таблица

Антидепрессивное действие амитал-натрия при разных депрессивных синдромах

Структуры	Действие амитал-натрия на глубокие структуры и кору	Активность глубоких структур и коры при типической депрессии		Активность глубоких структур и коры при акинетической депрессии		Активность глубоких структур и коры при астенической депрессии		Активность глубоких структур и коры при депрессивно-параноид. синд.		Активность глуб. структур и коры при тревожно-ступорозном синдроме		Активность глуб. структур и коры при синдроме витальной тревоги	
		до введения амитала	после введения амитала	до введения амитала	после введения амитала	до введения амитала	после введения амитала	до введения амитала	после введения амитала	до введения амитала	после введения амитала	до введения амитала	после введения амитала
1	2	3		4		5		6		7		8	
Кора	—	+—	+—	——	——	—	——	=	—	——	——	=	=
Базальные ганглии	++	+—	++	——	+	=	=	—	+	——	+	+	+
Неспецифический таламус	++	——	++	——	+	——	+	——	+—	——	+	—	+
Гипоталамо-гипофизарная система	=	+	+	——	——	+	+	++	++	+	+	=	=
Амигдалярный комплекс	—?—?	++	——	——	——	+	—	+	—	++	——	+++	——
Задний гипоталамус	——	++	+—	——	——	=	—	+	—	++	——	=	=
Ретикулярная формация	——	++	——	——	——	=	—	+	—	++	——	=	=
Мозжечок (нисходящие облегчающие влияния)	——	——	——	——	——	=	—	—	—	++	——	=	—
Эффект введения амитала		Выраженный антидепрессивный эффект. Исчезновение тревоги. Двигательное растормаживание слабое		Слабый антидепрессивный эффект или без эффекта		Слабый антидепрессивный эффект, уменьшение тревоги. Увеличение вялости, истощаемости		Слабый антидепрессивный эффект. Актуальность бредовых переживаний не изменяется		Слабый антидепрессивный эффект. Резкое ослабление тревоги. Снижение мышечного тонуса		Резкий эффект — исчезновение страха и тревоги	

Обозначения: ++ резкое усиление активности; + умеренное усиление активности; —— резкое угнетение активности; — умеренное угнетение активности; = активность не изменена.

блюдений и экспериментальных фактов, дополненных догадками и аналогиями в пунктах, наименее подкрепленных объективными данными.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ У БОЛЬНЫХ В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ С УЧЕТОМ СТРУКТУРЫ ДЕПРЕССИВНЫХ СИНДРОМОВ И КЛИНИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У НИХ

Е. С. Авербух, В. Л. Ефименко

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева (отделение сосудистых и старческих психозов)

Лечение больных с депрессивными состояниями в позднем возрасте имеет некоторые особенности. Последние обусловлены рядом факторов. При назначении того или иного психофармакологического препарата, в том числе и антидепрессантов, прежде всего необходимо учитывать измененные поздним возрастом особенности реагирующего организма. Рядом исследователей показано, что изменившееся влияние лекарственных средств в старости связано с уменьшением содержания воды в тканях, иным биохимизмом, снижением резорбтивных возможностей (Юнг, 1963), появлением «вегетативной арефлексии» как результата общей «ретикулярной гипотензии» (Биркмайер и Даниельчук, 1958), повышением чувствительности к раздражителям при снижении общей реактивности организма (Д. Ф. Чеботарев, 1968) и т. д.

Эти общебиологические изменения в тканях и системах организма старого человека, страдающего депрессией, часто осложняются общей и церебральной сосудистой патологией. Взаимодействие обоих этих факторов и определяет характер реагирования больных в позднем возрасте на применение у них антидепрессантов как трициклического ряда, так и ингибиторов МАО. Эти особенности реагирования больных с депрессивными состояниями различного генеза на антидепрессанты сводятся в основном к следующему:

1) повышенной чувствительности ко всем психотропным средствам; в связи с этим им показаны меньшие дозы и более постепенное их наращивание;

2) терапевтический эффект наступает на меньших дозах; если благоприятный эффект не наступил на средних дозах, то дальнейшее их повышение не только бесполезно, но и вредно;

3) чаще, чем у молодых людей, выступают индивидуальные реакции, поэтому всегда целесообразно перед началом лечения давать пробные дозы препаратов;

4) показана комбинация антидепрессантов с общеукрепляющими и сердечно-сосудистыми средствами;

5) реже наступает привыкание к психотропным средствам, что позволяет, при соответствующих показаниях и отсутствии противопоказаний, применять поддерживающую терапию психофармакологическими препаратами;

6) значительно чаще наступают побочные эффекты, соматические и психические осложнения.

Со стороны соматики (помимо обычных осложнений) следует особо опасаться расстройства сердечно-церебрального кровообращения с обмороками и коллапсом, а также паркинсонических проявлений, нередко не исчезающих и после отмены психотропных средств и дачи корректоров. При этом необходимо еще учитывать, что сами корректоры при их передозировке вызывают у старых людей нарушения сознания с галлюцинаторными проявлениями.

Со стороны психической деятельности при применении антидепрессантов (трициклического ряда) чаще возникает тревога со спутанностью и переход депрессии в манию, а также состояние адинамии. И вместе с тем наш опыт показал, что у пожилых людей, по сравнению с молодыми, несмотря на все вышесказанное, при классической циркулярной депрессии отмечается более высокая терапевтическая эффективность применения антидепрессантов.

Однако этим не исчерпываются особенности применения антидепрессантов у больных пожилого возраста. Сами депрессивные состояния в предстарческом и старческом возрасте имеют определенные отличия в психопатологических проявлениях: чаще отмечается наличие тревоги, страха, сенестопатий, ипохондрических проявлений, астении, выраженных бредовых идей. Эти особен-

ности психопатологии депрессивных состояний в позднем возрасте показывают, что применение только антидепрессивных препаратов является недостаточно эффективным, а иногда и приводит к обострению тревоги, страха и астении. Поэтому в таких случаях, как правило, требуется сочетание антидепрессантов с транквилизаторами и нейролептиками. Дозы как антидепрессантов, так и нейролептиков и в этих случаях были значительно ниже дозировок у молодых больных. Так как у больных тревожными депрессиями, как правило, имела место и выраженная сосудистая патология, то с назначением психофармакологических средств одновременно применялись и сердечно-сосудистые препараты. Хороший эффект отмечался у таких больных от препарата хлорацизина, антидепресивные свойства которого были предсказаны Е. Л. Щелкуновым (1963).

Все сказанное нами об особенностях клиники депрессивных состояний у больных в предстарческом и старческом возрасте и о характере влияния антидепрессантов у них ставит перед химиками и фармакологами важную задачу — создание специальных комплексных антидепрессантов, которые бы дали максимум терапевтической эффективности и минимум нежелательных побочных эффектов.

СООТНОШЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩЕГО И АНТИДЕПРЕССИВНОГО ЭФФЕКТА АНТИДЕПРЕССАНТОВ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ И ПСИХОВЕГЕТАТИВНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ

Ф. Б. Березин

Психиатрическая клиника им. С. С. Корсакова I ММИ им. И. М. Сеченова

1. Выделение в действии антидепрессантов транквилизирующего компонента, очевидно весьма существенного для их антидепрессивной активности (P. Kielholz, 1965; И. П. Лапин, 1966; Ю. Л. Нуллер, 1966; собственные данные, 1967, 1968), обусловливает важность исследования соотношений между транквилизирующим и собственно

антидепрессивным эффектом психотропных средств. В настоящем сообщении делается попытка рассмотреть связь между этим соотношением и характером психовегетативной и психосоматической интеграции на материале изучения депрессивных состояний, вызванных поражением гипоталамических структур.

2. Выбор объекта клинического исследования определялся следующими соображениями:

а) гипоталамус является центром, координирующим вегетативные, гормональные и моторные механизмы выражения эмоций, в связи с чем изменения психовегетативной и психомоторной интеграции при исследуемых депрессивных состояниях должны быть выражены наиболее рельефно;

б) предварительно проведенное изучение стереотипа развития психопатологической симптоматики при поражениях гипоталамических структур (1964—1969 гг.) позволило рассмотреть психовегетативную и психосоматическую интеграцию в период, предшествующий развитию депрессии, и ее изменение при формировании депрессивного синдрома;

в) изменение психического состояния и характера упомянутой интеграции в процессе применения психотропных средств в данном случае может быть связано с функционированием определенных церебральных структур.

Исследования проводились в психиатрической клинике им. С. С. Корсакова I ММИ при участии межклинической гормональной лаборатории I ММИ в течение 1965—1970 гг. На разных этапах исследований в них принимали то или иное участие в клинике им. С. С. Корсакова — В. И. Ильин, М. И. Шпильрейн, Н. Н. Пуховский, З. И. Савченко, Л. Д. Варрик, а в межклинической гормональной лаборатории — Т. Д. Большакова, Л. С. Бассалык, Т. И. Лукичева, С. А. Мещерякова.

3. Для рассматриваемого вопроса имеют значение следующие из установленных фактов:

а) в предшествующем формированию депрессии периоде полиморфной психопатологической симптоматики отсутствовала закономерная связь между характером вегетативно-гуморальных расстройств и характером психических нарушений, причем для этих обеих групп расстройств была характерна пароксизмальность или резкие колебания интенсивности. Психомоторная инте-

грация, по данным, полученным с помощью теста миокинетической психодиагностики (Mira y Lopez), характеризовалась выраженной неустойчивостью моторных характеристик, отражающих уровень энергии и витального тонуса, эмотивности, агрессивности, ажитации или заторможенности, экстра- или интраверсии;

б) по мере формирования депрессивных состояний клинические проявления вегетативно-гуморальных расстройств сглаживались или полностью исчезали.

В то же время исследования функционирования системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников (определение АКТГ, 17-оксикортикостероидов в крови и уровня их экскреции, а также изменение этих показателей при внутривенном введении метопирона), обмена веществ, обладающих функциями нейрогормонов (катехоламины, серотонин, ацетилхолин), обмена макроэргов, регулирования церебрального и периферического кровообращения обнаруживали закономерные вегетативно-гуморальные изменения. Здесь важно отметить, во-первых, что характер этих изменений соответствовал характеру депрессивного синдрома, и, во-вторых, что эти изменения не сопровождались клиническими проявлениями. В частности, даже при выраженном повышении уровня катехоламинов или ацетилхолина явные симпатоадреналовые расстройства не возникали или были незначительными. Моторные характеристики перечисленных психических функций приобретали устойчивость. Таким образом, нарушенная в предшествующий период психовегетативная и психосоматическая интеграция в период депрессии восстанавливается, хотя и на ином уровне;

в) устранение депрессии с помощью антидепрессантов приводит к нарушениям психовегетативной и психосоматической интеграции тем чаще, чем менее выражен транквилизирующий компонент в действии антидепрессантов.

Улучшение психического состояния под влиянием транквилизаторов — производных бензодиазепина (хлордиазепоксид, диазепам, оксидиазепам) не сопровождается нарушением этой интеграции. Эффективность транквилизаторов при этом не зависит от наличия или отсутствия тревоги, а характер влияния транквилизаторов может изменяться в зависимости от исходного синдрома.

В связи с изложенными данными представляется целесообразным обсудить вопрос о том, не является ли

депрессия по крайней мере в части случаев адаптивной реакцией, позволяющей сохранить психовегетативную и психосоматическую интеграцию в условиях неустранимого возмущения, возможно, в связи с предшествующей гиперактивацией адренергических структур.

В этом случае становится понятным нередко наблюдаемый эффект транквилизаторов при депрессии и объясняется необходимость транквилизирующей составляющей антидепрессивного эффекта.

О ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ АКТИВИРОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ СИСТЕМ ТАЛАМУСА В КУПИРОВАНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

Я. Ю. Багров

Институт эволюционной физиологии и биохимии АН СССР им. И. М. Сеченова (лаборатория высшей нервной деятельности человека), Ленинград

Можно считать установленным, что повышение активности коры головного мозга есть непременное условие выхода из депрессии. Однако это условие может быть достигнуто при различном соотношении активности неспецифических систем мозга.

Как показали исследования лаборатории Н. Н. Трауготт, хороший эффект такого испытанного антидепрессанта, как тофранил, связан с увеличением активности не только стволовой ретикулярной формации и заднего гипоталамуса, но и неспецифических структур таламуса. Т. Н. Соллертинская и Л. Я. Балонов установили, что повышение активности таламических систем является существенным компонентом действия и такого препарата, как либрий. Как и мепробамат, также оказывающий активирующее действие на таламус, либрий не является адреносенсибилизирующим средством.

В свое время Ротбалер (1955), Шарплесс и Джаспер (1956) обнаружили, что активирующие системы таламуса отличаются рядом особенностей — они оказывают быстрое физическое влияние на кору и, в отличие от тонических активирующих систем более каудальных отделов мозга, не являются адреночувствительными и не подавляются аминазином. Следовательно, эти системы

не являются прямым объектом действия антидепрессивных средств с адреносенсибилизирующим действием (тофранил, ингибиторы МАО). Между тем испытание прямого фармакологического активирования таламуса представляет несомненный интерес: во-первых, для изучения поведенческих эффектов такого активирования, во-вторых, как попытка неадренергического воздействия на ц. н. с. у больных с депрессивными состояниями.

В качестве препарата, который мог бы оказать подобное действие, нами был испытан бемегрид, который используется для лечения барбитуровых отравлений и в качестве пробуждающего средства в анестезиологии. Предпосылкой для испытания именно этого препарата послужили его антагонизм с барбитуратами при отсутствии антагонизма с аминазином, а также прямые указания Гасто (1958) на возможность стимуляции бемегридом неспецифических структур таламуса.

В настоящем сообщении мы пытаемся ответить на два вопроса:

1) включает ли аналептическое действие бемегрида в качестве основного компонента активирование неспецифических систем таламуса?

2) может ли стимуляция неспецифических структур таламуса улучшать настроение и продуктивную двигательную активность у больных с различными формами депрессии?

Внутривенное вливание бемегрида в дозе 50—100 *мг* было испытано у 49 больных с различными формами депрессии. Бемегрид вводился однократно и повторно, всего проанализировано 79 случаев его вливания. Положительный клинический эффект бемегрида был обнаружен в 71% случаев, а в трети исследований наблюдалось полное снятие депрессивной симптоматики.

В отличие от хорошо изученного аналептического и судорожного действия бемегрида, его антидепрессивный эффект развивался не сразу, а, по крайней мере, через 10—15 *мин,* а чаще через 20—30 *мин.* Максимальный эффект наблюдался через 1—2 *ч* после вливания. Действие бемегрида могло быть прослежено в течение суток, а иногда до 2—3 суток. Быстрее всего исчезала двигательная и речевая заторможенность. Важно отметить, что двигательная активность возрастала с высокой статистической достоверностью и в тех случаях, где клиническое улучшение не наступало, и даже у тех больных,

у которых бемегрид вызывал ухудшение состояния. В случаях положительного клинического эффекта больные становились живее, проявляли инициативу в разговоре, охотно и полно отвечали на вопросы. Они отмечали просветление, исчезновение тоски, появлялось критическое отношение к болезни. Больные начинали строить планы на будущее, с чувством говорили о своих близких и о работе. Состояние, вызванное бемегридом, запоминалось, больные просили повторить инъекцию. Положительный клинический эффект, как правило, не сопровождался появлением гипоманиакального состояния (мы наблюдали его лишь у 3 больных) и раздражительности (она обычно исчезала). По шкале Ю. Л. Нуллера с высокой степенью достоверности было подтверждено впечатление об уменьшении основных симптомов депрессии. В наибольшей степени это касалось двигательной активности и общительности, в наименьшей — тревоги. В соответствии с этим закономерное улучшение наступало у больных с типичной депрессией и астено-депрессивным синдромом, положительный эффект наблюдался соответственно в 27 из 31 исследования и в 14 из 17 исследований. Что касается форм заболевания, вызвавшего депрессию, то применение бемегрида оказалось эффективным при инволюционном психозе, при МДП, при органических и травматических заболеваниях головного мозга, но не при шизофрении. Ухудшение состояния возникло у 4 больных: в 1 случае введение бемегрида спровоцировало меланхолический раптус, в 3 случаях — усиление тревоги.

Изучением высшей нервной деятельности установлено, что бемегрид способствует лучшему осуществлению выработанных условных рефлексов, значительно улучшает запоминание. Исследование сенсорных функций выявило улучшение разборчивости речи и снижение адаптации к громким звукам. При электроэнцефалографическом исследовании оказалось, что после введения бемегрида развивается экзальтация альфа-ритма, появляются симметричные эпилептиформные разряды. Отчетливо улучшается реакция следования и возникает ритмическое последействие в затылочной коре в ответ на одиночную вспышку. Наряду с этим, несколько позже (на высоте клинического улучшения), наблюдается отчетливое угнетение реакции десинхронизации, за-

медление фоновой активности, подавление вызванной активности в лобной коре.

Таким образом, можно было констатировать возросшую активность неспецифических систем таламуса при одновременном подавлении стволовой ретикулярной формации и заднего гипоталамуса. Угнетение распространялось и на некоторые нисходящие ретикулярные влияния — наблюдалось выпадение или уменьшение вегетативных сосудистых рефлексов при неизменности порогов. Как уже говорилось, двигательная активность всегда повышалась.

Анализ полученных данных позволяет утверждать, что источником активирующих влияний при антидепрессивном действии бемегрида могут быть лишь неспецифические системы таламуса, поскольку активность ретикулярной формации и заднего гипоталамуса оказывалась сниженной. Следовательно, активирование таламических систем может приводить к постепенному, стойкому улучшению настроения, повышению двигательной активности, снимая при некоторых депрессивных синдромах всю депрессивную симптоматику. Это позволяет высказать суждение о патогенетическом значении снижения таламической активности при этих формах депрессии и о перспективности прямого фармакологического воздействия на таламические структуры для лечения депрессивных состояний. Мы не можем пока говорить об эффективности курсового лечения и возможности стойкого выхода из депрессии. Но сравнительно медленное развертывание и длительное сохранение основных антидепрессивных эффектов бемегрида позволяют надеяться, что он может быть использован и для курсового лечения.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОЛЕЙ ЛИТИЯ ПРИ МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНОМ ПСИХОЗЕ

И. Н. Михаленко, И. П. Киселева

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева (отделение фармакологического изучения и лечения психозов и лаборатория психофармакологии)

Соли лития начали применяться для профилактики приступов маниакально-депрессивного психоза в начале 50-х годов XX в. скандинавскими исследователями

(Baastrup, Schou), и в настоящее время эффективность этого лечения признана почти единодушно. Две статьи в журнале Lancet (Shepherd и от редакции), оспаривающие приписываемые литию профилактические свойства, указывали на отсутствие в проводившихся испытаниях достаточного контроля. Подчеркивая «непредсказуемость» течения маниакально-депрессивного психоза, авторы утверждают, что благоприятные сдвиги, которые наблюдали Schou и др., могли быть спонтанными или объясняться положительным плацебо-эффектом. Второе возражение не подлежит особому обсуждению, поскольку хорошо известно, что эндогенные депрессии даже средней тяжести, а тяжелые, тем более, недоступны психотерапии. Первая возможность ошибки более обоснована, так как и длительность аффективных фаз и продолжительность светлых промежутков очень варьируют в течение жизни у одного и того же больного. Чтобы избежать этой ошибки, мы в своем исследовании использовали больных с частыми и регулярными приступами болезни и с большой продолжительностью заболевания. В этих случаях, как правило, не бывает спонтанного улучшения течения болезни, и каждый больной сам для себя является адекватным контролем. Чтобы оценить именно профилактическое действие лития, мы учитывали изменения в длительности, частоте и тяжести только депрессивных фаз. При оценке результатов это снижает цифры эффективности терапии, но помогает отграничить профилактическое действие солей лития от их противоманиакального эффекта, которое никем не оспаривается. В настоящее время 27 из подобранных таким образом больных получают карбонат лития в течение года и более. Мы подсчитали для этих больных общее количество депрессивных фаз и их суммарную длительность за время лечения и за такой же отрезок времени, предшествовавший лечению. Длительность депрессий сократилась со 134 месяцев (для всей группы) до 60, что высоко достоверно ($p<0{,}001$). Число фаз уменьшилось менее значительно (с 39 до 29, $p<0{,}05$), но необходимо учесть, что мы регистрировали как фазу и короткие неглубокие понижения настроения, сменившие прежние тяжелые депрессивные состояния. Таким образом, наши наблюдения подтверждают профилактическую активность лития.

Крайне важен вопрос, каким больным литий помогает и чем объяснить неуспех у других. В обзорной

статье Noyes приводит суммарные (по данным многих авторов) цифры эффективности лития. Применение его оказалось успешным в 63% случаев. При лечении депрессий антидепрессантами мы привыкли связывать эффективность разных препаратов с особенностями клинической картины у лечащегося больного, с тонкими нюансами симптоматики. Такому же анализу подвергалось и действие лития, но впечатления оказались противоречивыми. Сообщалось, что он помогает скорее там, где заболевание протекает биполярно, и что он одинаково эффективен и при периодической депрессии и при циркулярном течении. Одни исследователи находят, что литий — специфическое средство лечения истинного маниакально-депрессивного психоза, другие находят его эффективным и в атипичных случаях и т. п. Мы не могли на своей группе больных установить закономерную связь между эффектом и психопатологией или особенностями течения. Причины «успеха и неуспеха» надо искать, видимо, в индивидуальных особенностях минерального или общего обмена, и эти вопросы нуждаются в тщательном изучении. В связи с этим интересно упомянуть работу Serry, который по количеству выделенного за 4 часа с мочой лития после приема 1200 *мг* карбоната разделил больных на «задерживателей» и «выделителей». При лечении первые давали достоверно лучшие результаты.

Фармакологические эффекты лития изучены мало. К настоящему времени известно, что литий обладает серотонинонегативной и адренонегативной активностью. Адренонегативная активность лития наблюдалась в опытах, где литий снимал двигательное возбуждение адренергической природы (Matussek, Linsmauer, 1968), противодействовал в больших дозах эффектам фенамина (Р. А. Комиссарова, 1966), увеличивал скорость исчезновения введенного интрацистернально меченного норадреналина из мозга крыс (при неизменном захвате норадреналина тканью). Поскольку одновременно повышалось количество дезаминированных метаболитов у животных, получавших литий, авторы предположили, что адренонегативные эффекты лития осуществляются за счет активации процессов дезаминирования (Schildkraut et al., 1969).

В наших опытах литий, подобно галоперидолу, уменьшал противорезерпиновое действие имипрамина. В других опытах литий не влиял на эффекты фенамина в до-

зах, которые не изменяли поведения животных, что и дает нам основание считать, адренонегативную активность лития незначительной.

Серотонинонегативная активность лития проявлялась в том, что литий тормозил процесс освобождения серотонина из нервных окончаний в срезах мозга крыс, стимулированных электрическим током (Katz et. al., 1968), снижал активность серотониновых нейронов у крыс при трехнедельном приеме лития внутрь (Corrodi et. al., 1969).

В нашей лаборатории установлен факт угнетения литием центрального серотонинергического возбуждения по тесту встряхиваний головы, вызванных введением 5-окситриптофана (5-ОТФ), предшественника серотонина, у мышей. Другие антиманиакальные препараты — фенигама и галоперидол — в отличие от лития подавляли встряхивания только в тех дозах, которые оказывали седативный эффект, и не влияли на них в дозах, не изменяющих поведение животных, что говорит о некоторой специфичности противосеротонинового действия лития. Биохимический контроль этих опытов показал, что литий уменьшал прибавку серотонина в мозгу у мышей после ведения 5-ОТФ.

Таким образом, одно из возможных объяснений действия лития — это его влияние на медиаторы центральной нервной системы. Поскольку в возникновении маниакальных состояний нарушение центральных серотонинергических процессов подтверждается и клинически (маниакальное возбуждение купируется серотонолитиком дезерилом), то антиманиакальные свойства лития можно связать с его серотонинонегативной активностью. Возможно, что для снятия моторных симптомов маниакального состояния имеет значение и адренонегативные эффекты лития.

Однако, учитывая, что литий обладает не только лечебным противоманиакальным эффектом, но и профилактическим, не зависящим к тому же от преобладания в картине болезни маниакальных или депрессивных фаз, более перспективно, как нам кажется, искать объяснение действия лития в более общих воздействиях на организм. Таким может быть вмешательство лития в работу калий-натриевого насоса. Известно, что литий проникает в клетки со скоростью ионов натрия, но не заменяет их полностью, когда требуется восстановить электрический

потенциал покоя на клеточных мембранах после проведения возбуждения. Возможно, что таким путем литий увеличивает рефрактерные фазы, разделяющие отдельные нервные импульсы, и снижает этим общую нервную возбудимость. Тогда отмеченные изменения в соотношении катехинаминов являются вторичными. Доказать это можно, измеряя скорость проведения возбуждения нервными волокнами в присутствии лития, или измерением внутриклеточной концентрации ионов лития (достаточно ли она велика, чтобы влиять на мембранный потенциал). Для этого необходимы хронические опыты с длительным введением лития. При трехнедельном внутрибрюшинном введении лития мышам (100 *мг/кг* карбоната лития) и концентрации лития в сыворотке крови порядка 1—1,3 *мэкв/л* нам не удалось зарегистрировать каких-нибудь изменений двигательной активности, температуры тела, поведения животных. Вероятно, этот срок не является достаточным для анализа профилактического действия лития.

Связь между концентрацией лития в крови и терапевтическим эффектом имеется явная. Скоу рекомендует придерживаться доз, дающих в крови от 0,6 до 1,6 *мэкв/л*. Когда мы получили возможность определять концентрацию лития и стали добиваться рекомендуемых цифр, эффективность лечения повысилась.

До недавнего времени препятствием для широкого применения лития служили нередко возникавшие осложнения. Большинство из них было вызвано абсолютной (прием не контролировался) или относительной (за счет плохой экскреции почками) передозировкой. С тех пор, как стало правилом тщательное обследование почек перед началом лечения и определение концентрации в крови, число осложнений заметно уменьшилось. За два года у 70 больных мы наблюдали только два (двигательная атаксия, нарушение сознания, понос, недержание мочи). Все прошло после отмены препарата. Мало изучаются, с нашей точки зрения, два упоминающихся в различных публикациях осложнения: сердечные (изменения ЭКГ, аритмии, сердечный блок) и увеличение щитовидной железы (по Gonzales, в три раза чаще, чем в населении).

Таким образом, применение солей лития, которое находит все большее признание во всем мире, не только позволило 63% больных маниакально-депрессивным психозом избавиться от приступов болезни, но и поставило

перед исследователями ряд проблем, решение которых может помочь понять природу этого заболевания или по крайней мере отдельных его проявлений.

О ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ МЕХАНИЗМА ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ ОКРАСКИ ПОВЕДЕНИЯ

В. Л. Деглин

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова (лаборатория высшей нервной деятельности человека), Ленинград

Материалы, приведенные в настоящем сообщении, включают две серии исследований: 1) наблюдения над изменениями эмоционального состояния у больных, проходивших курс лечения унилатеральными электросудорожными припадками; 2) изучение межполушарных отношений у больных с депрессивными и маниакальными синдромами.

Изменения эмоциональной окраски поведения после унилатеральных припадков. Припадки вызывались пропусканием тока через электроды, расположенные с одной стороны головы, т. е. над одним полушарием. Проведенное нами клинико-патофизиологическое исследование показало, что унилатеральные припадки носят очаговый характер, а выход из них характеризуется более глубоким угнетением и замедленным восстановлением функций того полушария, над которыми располагались электроды.

Наблюдения проведены на 31 больном, проходившем курс электросудорожной терапии (16 больных с депрессивными синдромами различного генеза, 15 больных шизофренией). У каждого больного попеременно вызывались правосторонние и левосторонние припадки. После нескольких унилатеральных припадков вызывались припадки билатеральные (при стандартном бифронтальном расположении электродов). Всего проведено 92 правосторонних, 70 левосторонних припадков и 31 билатеральный. Выяснилось, что эмоциональное состояние после припадка зависит от стороны наложения раздражающих электродов. После правосторонних (а у левшей левосторонних) припадков, т. е. при угнетении субдоминантного

полушария, как правило, преобладали положительные эмоции — подъем настроения, эйфория, благодушие, эмоциональное размягчение. После левосторонних (а у левшей правосторонних) припадков, т. е. при угнетении доминантного полушария, преобладали отрицательные эмоции — снижение настроения по сравнению с исходным, дискомфорт, тревога, дисфория, ипохондричность (табл. 1). Изменения настроения выявлялись уже на ранних стадиях выхода из припадка еще в состоянии глубокого оглушения и сохранялись на протяжении нескольких часов после припадка, иногда свыше суток. На ранних стадиях эмоциональные проявления были примитивными, выражались характерными изменениями мимики, жестикуляции, интонации. На поздних стадиях послеприпадочного периода изменения настроения находили отражение в высказываниях больных, в их отношении к окружающему, в оценке собственной ситуации. Эмоциональные сдвиги после правосторонних и левосторонних припадков повторно наблюдались у одного и того же больного. Зависимости от тяжести припадка, глубины ретроградной амнезии и побочных эффектов не обнаружено.

Разнонаправленные изменения эмоциональной окраски поведения наблюдались как у больных с депрессивными состояниями, так и у больных шизофренией, однако у депрессивных больных эти изменения наблюдались чаще (табл. 1).

Причина разницы заключается в том, что среди больных шизофренией преобладали больные с выраженным эмоциональным уплощением, которые не давали четких изменений настроения после припадков. Следует отметить, что особенности проявления плохого и хорошего настроения после унилатеральных припадков в значительной степени зависели от синдрома. У больных с тревожно-депрессивным синдромом после левосторонних припадков усиливалась тревога, иногда до состояния ажитации и раптуса; у больных с депрессивно-ипохондрическим синдромом резко нарастала ипохондрическая симптоматика; у бредовых больных усиливалась подозрительность, напряженность, дисфоричность. После правосторонних припадков у тревожных больных значительно уменьшалась тревога, наступало успокоение; у больных с ипохондрической симптоматикой ухудшалось само-

Таблица 1

Частота выраженных изменений эмоционального состояния после унилатеральных и билатеральных припадков
(в % ко всем припадкам данного вида)

Характер изменения настроения	Все больные	Отдельно при депрессиях	Отдельно при шизофрении
После субдоминантных припадков			
Улучшение настроения	46 ± 5	54 ± 6	31 ± 8
Ухудшение настроения	6 ± 2	8 ± 4	3 ∓ 3
Без изменений	48 ± 5	38 ± 6	66 ± 8
После доминантных припадков			
Улучшение настроения	8 ± 3	9 ± 4	7 ± 5
Ухудшение настроения	43 ± 6	51 ± 8	30 ± 9
Без изменений	49 ± 6	40 ± 8	63 ± 10
После билатеральных припадков			
Улучшение настроения	16 ± 7	27 ± 12	6 ± 6
Ухудшение настроения	16 ± 7	27 ± 12	6 ± 6
Без изменений	68 ± 8	46 ± 13	88 ± 8

чувствие; у бредовых больных снималось напряжение, наступало эмоциональное размягчение.

Таким образом, наблюдения над изменениями эмоционального состояния после унилатеральных припадков показали, что угнетение субдоминантного полушария приводит к улучшению настроения, а угнетение доминантного полушария — к ухудшению настроения.

Изучение межполушарных отношений у больных с депрессивными и маниакальными состояниями. Приведенные выше факты натолкнули на мысль, что в случаях стойкого патологического изменения эмоционального состояния может иметь место повышение тонуса доминантного или субдоминантного полушария. В качестве теста, позволяющего судить о тонусе каждого полушария в отдельности, мы избрали феномен звуковой адаптации. Известно, что сильная зву-

ковая нагрузка вызывает преходящее повышение абсолютных порогов слуха. Изучение (совместно с Л. Я. Балоновым) феномена адаптации после электросудорожных припадков показало следующее. После билатеральных припадков, характеризующихся глубоким угнетением обоих полушарий, адаптация исчезает с двух сторон, т. е. звуковая нагрузка перестает вызывать повышение порогов слуха как при исследовании правого, так и левого уха. После билатеральных припадков, характеризующихся угнетением одного полушария, адаптация исчезает только на стороне угнетенного полушария и сохраняется на стороне интактного полушария. Это позволяет использовать феномен адаптации для суждения о степени активности каждого полушария в отдельности.

Исследовалась адаптация к звуковой нагрузке раздельно для каждого уха у больных с депрессивными и маниакальными синдромами. Определялся порог обнаружения тона в 1000 *гц*, далее подавалась звуковая нагрузка в виде того же тона в 90 *дб* над порогом продолжительностью 1,5 *мин*, а затем снова определялись пороги — сразу после нагрузки, через 15, 30 *сек*, 1, 2, 3 и 5 *мин*. У контрольных здоровых испытуемых такая нагрузка вызывает одинаковое справа и слева повышение порога слуха на 15—20 *дб*, постепенно исчезающее в течение 2—3 *мин*.

У больных с депрессивным состоянием выявилась асимметрия адаптации — повышение порога слуха после звуковой нагрузки справа (на стороне субдоминантного полушария) было существенно выше и длительнее, чем слева. В отличие от депрессивных синдромов, при маниакальных состояниях адаптация была резче выражена слева (на стороне доминантного полушария) (табл. 2), У нескольких больных удалось проследить динамику перехода депрессивной фазы в маниакальную. Обнаружилось, что у одних и тех же больных в депрессивной фазе адаптация существенно выше справа, а в маниакальной фазе — слева.

Выше указывалось, что величина адаптации к звуковой нагрузке может служить мерой тонуса того полушария, на стороне которого она определяется. На основании приведенных фактов можно сделать вывод, что для депрессивных состояний характерным является повышение тонуса доминантного полушария. При сопоставлении этих данных с данными, полученными при на-

Таблица 2

Потеря слуха (в *дб*) после звуковой нагрузки у больных с депрессивными и маниакальными синдромами

Интервал после звуковой нагрузки	Депрессивные больные		Маниакальные больные	
	правое ухо	левое ухо	правое ухо	левое ухо
Сразу после нагрузки	25±4	18±2	14±1	19±1
Через 15 *сек*	18±2	13±2	8±1	12±2
„ 30 „	12±1	6±2	4±1	7±2
„ 1 *мин*	7±1	4±2	2±1	4±1
„ 2 „	6±1	3±1	2±1	3±1
„ 3 „	5±1	2±1	1±1	2±1
„ 5 „	4±1	2±1	0	1±1

блюдении эмоциональных сдвигов после унилатеральных припадков, бросается в глаза их параллелизм. Угнетение субдоминантного полушария (по материалам исследования унилатеральных припадков) приводит к преобладанию положительных эмоций. Повышение тонуса субдоминантного полушария (по данным исследования феномена адаптации) сопровождается отрицательным эмоциональным фоном. Угнетение доминантного полушария приводит к преобладанию отрицательных эмоций. Повышение тонуса доминантного полушария сопровождается положительным эмоциональным фоном.

Представленные материалы позволяют высказать предположение, что механизмы регуляции эмоциональной окраски поведения латерализованы — нисходящие влияния из доминантного и субдоминантного полушарий неодинаково активируют подкорковые структуры, организующие различные эмоциональные реакции. Не исключено, что патологические нарушения эмоционального состояния связаны с нарушением межполушарных отношений — стойким преобладанием тонуса доминантного или субдоминантного полушария.

О ПАТОМОРФОЗЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНОГО ПСИХОЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИДЕПРЕССАНТОВ (МЕЛИПРАМИН, ТИЗЕРЦИН) И НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Д. В. Баркан

3-я Ленинградская больница им. И. И. Скворцова-Степанова

В работе проанализированы особенности течения маниакально-депрессивного психоза у двух групп больных. Первая группа находилась под наблюдением в 1954—1956 гг., т. е. в период, когда для лечения депрессивных состояний антидепрессанты еще не применялись. Вторая группа находилась под наблюдением в 1964—1966 гг. и получала антидепрессанты и нейролептические препараты. У части больных течение психоза прослеживалось как в период, когда антидепрессанты в лечебной практике еще не использовались, так и в период лечения мелипрамином или тизерцином. Обе группы не различались ни по возрасту, ни по наследственной отягощенности, ни по наличию в анамнезе дополнительных вредностей (черепных травм, тяжелых инфекционных заболеваний, гипертонии и т. п.).

Проведенные клинико-статистические сопоставления показывают, что систематическое применение антидепрессантов и нейролептиков существенно изменяет клиническую картину и течение маниакально-депрессивного психоза. Эти изменения идут в следующих направлениях.

1. Изменяется частота и длительность фаз психоза. У больных, многократно лечившихся антидепрессантами и нейролептиками, глубина депрессии в течение одной фазы непрерывно колеблется. Непродолжительное и часто неполное улучшение сменяется, несмотря на продолжающееся лечение, новой волной депрессивного состояния, уже иного по клинической картине, или возникает циркулярное течение, при котором та или иная разновидность депрессии сменяется гипоманиакальным или маниакальным состоянием, после чего вновь возникает депрессия.

В результате таких изменений в течении психоза границы фаз смазываются и длительность пребывания больного в больнице возрастает. В некоторых случаях

депрессивные фазы начинают возникать заметно чаще, чем это было свойственно больным до начала лечения антидепрессантами.

Применение мелипрамина ведет к увеличению числа маниакальных состояний. Однако анализ показывает, что частота возникновения самих маниакальных фаз существенно не изменяется. Увеличение частоты маниакальных состояний происходит за счет появления маниакальных и гипоманиакальных эпизодов в течении депрессий и в периоде выхода из депрессивных состояний.

2. Изменяется клиника депрессивных и маниакальных фаз. После длительного лечения антидепрессантами существенно чаще возникают смешанные состояния и значительно утяжеляется картина депрессии. Если у больных до лечения антидепрессантами депрессии характеризовались в основном легкой заторможенностью, общей подавленностью и тоскливым настроением, то после повторных курсов мелипрамина начинают возникать тяжелейшие депрессивные состояния, во время которых глубокая острая тоска сочетается с резко выраженным страхом и тревогой. Характерно чередование глубокой заторможенности и состояний ажитации. У больных, леченных антидепрессантами, депрессии значительно чаще осложняются ипохондрическим бредом, идеями отношения и преследования, явлениями навязчивости, симптомами деперсонализации.

Под влиянием мелипрамина маниакальные состояния также приобретают черты атипичности. Они протекают с резкой агрессией, злобностью, необузданной сексуальностью, раздражительностью и могут сопровождаться онейройдными состояниями.

3. При приеме тизерцина может изменяться и усложняться картина двигательных расстройств, обычно имеющих место при маниакально-депрессивном психозе. Кроме часто встречающихся расстройств движений в виде нарушения равновесия, атаксии и дизартрии, наступающих при первых приемах нейролептиков и антидепрессантов (тизерцина), имеют место и двигательные нарушения иного типа. Эти нарушения развиваются медленно, исподволь и выражаются тяжелыми мышечными расстройствами характера атонии и атрофии, протекающих одновременно с комплексом эндокринно-трофических расстройств. Они могут сочетаться со своеобразными псевдоорганическими измене-

ниями личности, не связанными с маниакально-депрессивным психозом и не свойственными больным ранее. Появление двигательных расстройств этого типа может затруднять диагностику — может возникать вопрос об органической природе заболевания.

4. Изменяется клиника светлых промежутков. У больных, многократно проходивших курс лечения антидепрессантами и нейролептиками, даже в периоды, свободные от психоза, наблюдаются прежде не свойственные им колебания настроения, раздражительность, эпизоды беспричинной тоски, тревоги, немотивированных опасений и деперсонализационных переживаний. Нарушенным остается сон, бывают обильные и яркие сновидения, отсутствует «чувство сна». Больные и в светлом промежутке жалуются на дурное самочувствие и часто остаются нетрудоспособными.


Патоморфоз клинической картины депрессии, мании и светлых промежутков под влиянием антидепрессантов и нейролептиков особенно часто возникает у больных с отягощенной наследственностью и у больных с дополнительными вредностями в анамнезе.

Приведенные данные показывают, что применение лекарственных препаратов, воздействующих на глубокие структуры мозга (амигдалярный комплекс, неспецифические системы таламуса, заднего гипоталамуса, ретикулярной формации и гипоталамо-гипофизарную систему), участвующие в формировании депрессивных состояний, может невыгодно сказываться на течении психоза. Этот своеобразный эффект применения антидепрессивных средств должен стать объектом самого пристального изучения. Следует проанализировать, каким из антидепрессантов он свойствен, и разработать способы его коррекции.

Влияние антидепрессивных и нейролептических средств на течение маниакально-депрессивного психоза должно учитываться при рассмотрении показаний к их назначению. Особую осторожность следует проявлять при лечении антидепрессантами (в частности мелипрамином) больных с отягощенной наследственностью и больных, у которых в анамнезе имеются указания на перенесенные в прошлом вредности.

Сдано в набор 10/II-70 г. Подписано к печати 23/IV-70 г. Объем 10,5.
84×108¹/₃₂. Тираж 800 экз. Цена 1 р. 40 к. М-29239. Заказ № 747.

Фабрика «Детская книга» № 2 Росглавполиграфпрома Комитета по печати при Совете Министров РСФСР. Ленинград, 2-я Советская, 7.



1 р. 40 к.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ